

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**EFFECTIVIDAD DEL
TRATAMIENTO ANTI-TNF α EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE CROHN QUE NO HAN
ALCANZADO LA REMISIÓN CON
UN PRIMER ANTI-TNF α**

TESIS DOCTORAL

MARÍA DEL CARMEN RODRÍGUEZ GRAU

Madrid, 2016



El trabajo titulado “Efectividad del tratamiento anti-TNF α en pacientes con enfermedad de Crohn que no han alcanzado la remisión con un primer anti-TNF α ” recogido en la presente memoria ha sido realizado por MARÍA DEL CARMEN RODRÍGUEZ GRAU, bajo la dirección del Dr. Javier Pérez Gisbert, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y de la Dra. María Chaparro Sánchez, Profesora Honoraria del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y médico adjunto del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa.

Opta al grado de Doctor

MARÍA DEL CARMEN RODRÍGUEZ GRAU

VºBº El Director

Fdo: Dr. Javier Pérez Gisbert

VºBº La Directora

Fdo: Dra. María Chaparro Sánchez

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, que me quiso por encima de todas las cosas, me dio el don de la curiosidad, todos sus conocimientos de la vida y tantas conversaciones y momentos de complicidad que para siempre me quedarán.

A mi madre, la dulzura y el amor, lo cálido del recuerdo de su compañía, el consuelo de sus abrazos y lo lleno que dejó mi corazón.

A Julito, el amor de mi vida, ¡por hacerme feliz! No puedo creer la suerte que tuve al encontrarle... Por su confianza en mí, por su apoyo incondicional y por el amor que me hace sentir cada día.

A nuestra Ratuji, por ser el ser más tierno e inocente que existe.

A Javier, por su ciencia, por sus conocimientos enciclopédicos, gracias por este trabajo que me ofreció y que tanto me ha enseñado de la dureza de la investigación y la satisfacción que da aportar un grano de arena al mar de la Medicina.

A María, por las horas y horas que le robé para llevar a cabo esta tesis, por la infinita paciencia que ha tenido conmigo y por su cariño.

A todos mis compañeros del Hospital de La Princesa, a los que considero grandes amigos, por enseñarme a ser Médico, por sus riñas que tanto me enseñaron.

A todos los profesionales que han participado en el desarrollo de este estudio, la colaboración es indispensable para el avance de la ciencia.

RESUMEN

Los fármacos anti-TNF α son efectivos para inducir y mantener la remisión clínica en los pacientes con enfermedad de Crohn. Desafortunadamente, un porcentaje importante de enfermos no logra alcanzar dicha remisión, por obtener sólo respuesta parcial al tratamiento o por no presentar ningún tipo de respuesta a éste.

El uso consecutivo de diferentes fármacos anti-TNF α parece ser efectivo si el motivo de suspensión inicial fue la pérdida de respuesta o la intolerancia. Pero disponemos de pocos datos sobre la evolución de aquellos pacientes que reciben un anti-TNF α tras no haber alcanzado la remisión con el primero. Según diferentes estudios, el porcentaje de pacientes que no alcanzan la remisión clínica con un anti-TNF α podrían oscilar entre el 50 y el 80%. A pesar de ser un porcentaje relevante, son pocos los trabajos que hasta la fecha han evaluado la efectividad del tratamiento secuencial en este grupo de pacientes.

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la efectividad de un tratamiento anti-TNF α en pacientes con enfermedad de Crohn que no habían alcanzado la remisión previamente con otro fármaco del mismo grupo terapéutico.

Con este fin se incluyeron un total de 118 pacientes procedentes de 24 hospitales españoles con diagnóstico previo de enfermedad de Crohn y que hubieran recibido un segundo tratamiento anti-TNF α habiendo tenido falta de remisión con el previo.

El primer anti-TNF α se había suspendido por ausencia de respuesta en el 54% de los casos y por respuesta parcial en el 46%.

El 51% de los pacientes alcanzó la remisión clínica a corto plazo con el segundo tratamiento anti-TNF α . El porcentaje de remisión alcanzado con el segundo fármaco fue menor en aquellos pacientes en los que el tratamiento biológico se indicó por enfermedad perianal (OR = 0,3, IC 95% = 0,1-0,7, $p = 0,005$). La probabilidad de mantener la remisión fue del 76%, 68% y 64% a los 12, 18 y 24 meses, respectivamente.

Durante el seguimiento, el 33% de los pacientes requirió intensificación del segundo anti-TNF α y, de ellos, el 37% logró alcanzar la remisión clínica.

A la luz de estos resultados, podemos concluir que el tratamiento con un segundo fármaco anti-TNF α tras no haber alcanzado la remisión con el anterior es una estrategia efectiva en aproximadamente la mitad de los pacientes, teniendo menos probabilidades de responder aquellos pacientes con enfermedad perianal. No obstante, una proporción relevante de pacientes pierde la respuesta a lo largo del tiempo y, en estos casos, la intensificación del tratamiento es una opción terapéutica válida.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADA: adalimumab

AZA: azatioprina

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

CI: colitis indeterminada

CU: colitis ulcerosa

CZB: certolizumab

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

IFX: infliximab

IV: intravenoso

MP: mercaptopurina

MTX: metrotexato

NOD2/CARD15: dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2/dominio de reclutamiento de caspasa activada

RIQ: rango intercuartílico

SC: subcutáneo

TNF α : factor de necrosis tumoral α

X²: Chi cuadrado

5-ASA: 5-aminosalicilatos

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Definición.....	2
2. Epidemiología.	2
3. Etiopatogenia.....	3
3.1. Factores genéticos.....	3
3.2. Factores ambientales.....	4
4. Manifestaciones clínicas.....	4
4.1. Manifestaciones clínicas de la CU.	4
4.2. Manifestaciones clínicas de la EC.	5
5. Clasificación.	6
5.1 Clasificación de la CU.	6
5.2. Clasificación de la EC.....	6
6. Diagnóstico.	9
7. Historia natural de la EII.	9
7.1. Historia natural de la CU.....	9
7.2. Historia natural de la EC.....	10
8. Tratamiento de la EII.	11
9. Objetivo del tratamiento de la EII.	11
10. Fármacos empleados para el tratamiento de la EII.....	12
10.1. 5-ASA.....	12
10.2. Corticoides.	12
10.3. Inmunomoduladores.	14
10.4. Anticuerpos monoclonales anti-TNF α	15
11. Refractariedad al tratamiento.	19
II. OBJETIVOS	24
1. Objetivo principal.....	25
2. Objetivos secundarios.	25
III. MÉTODOS	26
1. Diseño del estudio.....	27
2. Población de estudio.	27
3. Criterios de inclusión.	27
4. Criterios de exclusión.	27
5. Obtención de datos.	27
6. Variables y definiciones.....	28
6.1. Datos demográficos.....	28

6.2. Características de la EC.	28
6.3. Tratamiento médico de la EC.	29
6.4. Indicación del tratamiento anti-TNF α	31
6.5. Valoración de la actividad de la EC.	31
6.6. Valoración de la respuesta al tratamiento anti-TNF α	33
7. Análisis de Datos.	34
IV. RESULTADOS.	36
1. Población de estudio	37
2. Tratamientos previos de la EC.	38
2.1. Tratamiento corticoideo.	38
2.2. Tratamiento inmunomodulador.	38
2.3. Tratamiento quirúrgico.	39
3. Primer tratamiento anti-TNF α	39
4. Segundo tratamiento anti-TNF α	42
4.1. Características generales del segundo tratamiento anti-TNF α	42
4.2. Respuesta a corto plazo segundo tratamiento anti-TNF α	43
4.3. Respuesta a largo plazo del segundo tratamiento anti-TNF α	45
4.4. Intensificación del segundo anti-TNF α	47
4.5. Motivo de suspensión del segundo anti-TNF α	47
4.6. Efectos secundarios del segundo anti-TNF α	48
V. DISCUSIÓN.	50
1. Primer tratamiento anti-TNF α	53
2. Segundo tratamiento anti-TNF α	56
2.1. Tiempo hasta el segundo tratamiento anti-TNF α	56
2.2. Actividad al inicio del segundo tratamiento anti-TNF α	57
2.3. Tipo e indicación del segundo tratamiento anti-TNF α	59
2.4. Tratamiento concomitante con el segundo tratamiento anti-TNF α	59
2.5. Efectos secundarios del segundo tratamiento anti-TNF α	59
3. Respuesta a corto plazo del segundo tratamiento anti-TNF α	60
4. Respuesta a largo plazo del segundo tratamiento anti-TNF α	65
5. Intesnsificación del segundo tratamiento anti-TNF α	68
6. Motivo de suspensión del segundo tratamiento anti-TNF α	71
7. Limitaciones y fortalezas.	71
7.1. Limitaciones.	71
7.2. Fortalezas.	71
VI. CONCLUSIONES.	73

VII. BIBLIOGRAFÍA	75
VIII. ANEXOS	87

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa.....	7
Tabla 2. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn.....	8
Tabla 3. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn.	32
Tabla 4. Fistulae drainage assessment Index.....	32
Tabla 5. Características generales de la población de estudio.	37
Tabla 6. Tratamientos inmunomoduladores a lo largo de la EC.....	38
Tabla 7. Indicación de cirugía relacionada con la EC.....	39
Tabla 8. Indicación de inicio del tratamiento anti-TNF α	40
Tabla 9: Efectos secundarios del primer tratamiento anti-TNF α	41
Tabla 10. Indicación de intensificación del primer tratamiento anti-TNF α	41
Tabla 11. Motivo de suspensión del primer tratamiento anti-TNF α	42
Tabla 12. Asociación entre variables y probabilidad de respuesta al segundo tratamiento anti-TNF α	45
Tabla 13. Motivo de suspensión del segundo anti-TNF α	48
Tabla 14. Efectos secundarios del segundo tratamiento anti-TNF α	48
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la pérdida de remisión con el segundo anti-TNF α	46

I. INTRODUCCIÓN

1. Definición.

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a un grupo de entidades clínicas caracterizadas principalmente por inflamación crónica del intestino¹. Incluye la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI)². La CU afecta al colon y produce inflamación predominantemente mucosa, iniciándose en el recto y ascendiendo proximalmente y de forma continua con extensión variable³. Por el contrario, la EC da lugar a una inflamación de cualquier parte del tracto gastrointestinal de forma discontinua y pudiendo llegar a ser transmural⁴.

2. Epidemiología.

La incidencia y prevalencia de la EII varían significativamente en función del área de estudio, debido probablemente a la influencia de factores genéticos y ambientales en su etiopatogenia.

Existe tradicionalmente un gradiente norte-sur, con una tasa de incidencia en Europa del norte y en Estados Unidos llamativamente mayor que en África, Asia y América del sur⁵.

De forma global, la incidencia de la CU en países occidentales es de 5-18 pacientes por 100.000 habitantes y año, y de 4-7 personas por 100.000 habitantes y año en el caso de la EC⁶. Al ser enfermedades crónicas, su prevalencia excede considerablemente su incidencia, alcanzando el 1% en algunas regiones⁷. Respecto a las tasas de prevalencia, son escasos los estudios publicados, pero se puede estimar que es aproximadamente de 10 a 14 veces la tasa de incidencia para CU y de 10 a 20 veces la incidencia de EC⁶.

Aunque la EII puede presentarse en cualquier edad de la vida, la incidencia mayor se da entre los 15 y 35 años⁸. Se ha sugerido que existe otro pico de incidencia, aunque menor, en las últimas décadas de la vida. No hay claras diferencias en cuanto al sexo^{9, 10}.

3. Etiopatogenia.

Tanto la CU como la EC son enfermedades de origen multifactorial. En su desarrollo intervienen factores ambientales sobre predisposición genética de los pacientes. La teoría más aceptada se basa en la disregulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana y a otros antígenos intraluminales en sujetos susceptibles genéticamente¹.

3.1. Factores genéticos.

Es bien sabido que los factores genéticos juegan un papel en la patogenia de la EII. El factor de riesgo más importante es tener un antecedente familiar de EC o CU. Cabe destacar que entre el 10 y el 25% de los pacientes tienen un familiar de primer grado afecto de EII¹¹. El riesgo de desarrollar EII si se tiene un familiar de primer grado afecto es de un 1,6% para la CU y de un 5,2% para la EC^{12, 13, 14}. Además estos pacientes muestran un incremento de la concordancia del tipo de enfermedad (CU o EC), y probablemente de la localización de la misma y la gravedad del curso clínico^{15, 16}. Varios trabajos han estudiado la concordancia entre gemelos monocigotos, del 14 al 19% para CU y del 20 al 50% para EC, y dicigotos, del 0 al 7% tanto para CU como para EC¹⁷⁻¹⁹.

Ambas enfermedades se considera que tienen una herencia poligénica compleja, entre los principales genes identificados hasta el momento, se destaca el papel del NOD2/CARD15²⁰. Se han descrito tres mutaciones de este gen, que son mucho más frecuentes en los pacientes con EC de raza caucásica, que codifica una proteína implicada en la respuesta inmunológica innata a las bacterias.

3.2. Factores ambientales.

Parece innegable la contribución de la microbiota intestinal entre los factores asociados a la EII, dado que la que presentan estos pacientes es diferente de la que se considera habitual o normal en personas sanas^{21,22}, aunque no queda claro si esta diferencia es causa o consecuencia de la inflamación.

Se ha observado que el tabaquismo influye en el curso clínico de la EC, aumentando su incidencia y empeorando su curso clínico, al contrario de lo que ocurre en la CU^{23, 24}.

El consumo de antiinflamatorios no esteroideos se ha relacionado con el desarrollo y las exacerbaciones de la EII en algunos estudios, posiblemente por producir un aumento en la permeabilidad intestinal.

4. Manifestaciones clínicas.

4.1. Manifestaciones clínicas de la CU.

Los síntomas típicos son derivados de la afectación mucosa del colon, siendo el más común la rectorragia, variable en cuantía y aspecto. Se suele asociar a diarrea, habitualmente con alto número de deposiciones pero de escasa cuantía.

Los pacientes describen también tenesmo rectal o sensación de ocupación o defecación incompleta, así como urgencia defecatoria, probablemente el síntoma que más problemas genera, pues puede dar lugar a incontinencia, todo ello conocido como el “síndrome rectal”.

Pueden presentar defecación nocturna y expulsión de exudado mucopurulento además de sangre y también dolor hipogástrico o en fosa iliaca izquierda, cólico, que habitualmente mejora tras la defecación²⁵. Otros síntomas asociados pueden ser el

malestar general, la pérdida de peso y la fiebre, indicativos generalmente de enfermedad activa²⁶.

En la mayoría de los casos, el inicio de los síntomas es insidioso, por lo que pueden pasar varias semanas, e incluso meses, antes de que el paciente consulte por ellos. En el 15% de los casos la CU puede manifestarse de forma aguda, con compromiso sistémico y la presencia de pérdida de peso, fiebre, taquicardia y vómitos. En el 10% de los casos, y ocasionalmente precediendo a los síntomas intestinales, aparecen manifestaciones extraintestinales que pueden afectar los ojos, la piel, las articulaciones u otros órganos²⁷. La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad inflamatoria crónica de los conductos biliares de origen autoinmune que aunque puede verse en ambas entidades, es más frecuente en la CU. De hecho, se estima que hasta el 70-80% de los pacientes con CEP padecen EII^{28, 29}.

4.2. Manifestaciones clínicas de la EC.

El síntoma más característico es la diarrea, que puede presentar sangre o no. Otros síntomas frecuentes son dolor abdominal, astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Las manifestaciones extraintestinales, que principalmente son articulares, oculares y cutáneas, pueden preceder al diagnóstico de la enfermedad y son más frecuentes cuando el colon está afectado⁴. Aunque la mayoría de las veces la afectación perianal ocurre a la vez o poco después del inicio de los síntomas lumbinales, hasta en un 24% de los casos precede a las manifestaciones intestinales³⁰.

5. Clasificación.

5.1 Clasificación de la CU.

La CU se clasifica en función de su extensión y gravedad según la denominada clasificación de Montreal³¹ (**Tabla 1**).

Conocer la extensión de la enfermedad es fundamental, pues tiene implicación pronóstica y terapéutica.

Existen índices de actividad encaminados a evaluar la gravedad de la enfermedad de la manera más concreta y objetiva posible, siendo el más utilizado en la práctica clínica el índice de Truelove-Witts³² y el índice de actividad de la Clínica Mayo el más empleado en los ensayos clínicos³³.

5.2. Clasificación de la EC.

Su clasificación se realiza en orden a la edad de diagnóstico de la EC, su localización y patrón clínico. La clasificación de Montreal² se ha generalizado y aceptado ampliamente⁴ (**Tabla 2**).

Tabla 1. Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa.

Extensión (E)	Extensión de la colitis ulcerosa
E1	<i>Proctitis</i> : afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)
E2	<i>Colitis izquierda (colitis distal)</i> : afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
E3	<i>Colitis extensa</i> : afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.
Gravedad (S)	Gravedad de la colitis ulcerosa
S0	<i>Colitis en remisión</i> : no hay síntomas de enfermedad
S1	<i>Colitis leve</i> : cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la velocidad de sedimentación glomerular.
S2	<i>Colitis moderada</i> : criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.
S3	<i>Colitis grave</i> : seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación glomerular, a menudo con signos de afección sistémica grave.

Tabla 2. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn

Edad al diagnóstico (A)	A1- ≤16 años A2- 17-40 años A3- >40 años
Localización (L)	L1- Íleon terminal L2- Colon L3- Ileocólica L4- Tracto digestivo alto <i>L1+L4 (tracto digestivo alto + íleon terminal)</i> <i>L2+L4 (tracto digestivo alto + colon)</i> <i>L3+L4 (tracto digestivo alto + ileocólica)</i>
Patrón clínico (B)	B1- No estenosante ni fistulizante, o inflamatorio B2- Estenosante B3- Fistulizante
Subíndice “p”	Enfermedad perianal asociada

6. Diagnóstico.

El diagnóstico tanto de la EC como de la CU se basa en la combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos, radiológicos, analíticos e histológicos, con el objetivo principal de descartar otras causas de los síntomas como enfermedades infecciosas principalmente y valorar la extensión, características y gravedad de la EII^{4, 25}.

7. Historia natural de la EII.

La EII se caracteriza por presentar periodos de actividad seguidos de otros de remisión, siendo el objetivo principal del tratamiento inducir y mantener en el tiempo la remisión, así como evitar complicaciones de la enfermedad.

7.1. Historia natural de la CU.

7.1.1. Localización de la enfermedad.

El 30-50% de pacientes presenta afectación del recto, el 20-30% tienen afectación del colon izquierdo y el 20-30% presentan pancolitis⁸.

7.1.2. Curso de la enfermedad.

Presenta un curso clínico muy variable. En un estudio con un amplio grupo de pacientes que analizó el curso clínico de la CU se halló que en los primeros 7 años de enfermedad tras el diagnóstico, el 25% de los pacientes se mantuvieron en remisión, el 18% presentó brotes con periodicidad anual y el 57% tuvo actividad de forma intermitente. La probabilidad de colectomía a los 10 años de enfermedad fue del 24%³⁴. Es muy frecuente que a lo largo del tiempo aquellos pacientes con diagnóstico de proctitis sufran progresión proximal de la enfermedad^{34, 35}.

La extensión de la CU influye de forma radical en el curso de la enfermedad, los enfermos con proctitis ulcerosa tienen mayor tendencia a la remisión espontánea y buena respuesta a los tratamientos de forma generalizada³⁶. En cambio, los pacientes con colitis extensa tienen mayor riesgo de requerir colectomía a lo largo de la enfermedad así como de desarrollar carcinoma colorrectal respecto a los pacientes con proctitis o colitis izquierda³⁷. El riesgo de displasia y carcinoma colorrectal también se relaciona claramente con el tiempo de evolución de la enfermedad³⁸.

7.2. Historia natural de la EC.

7.2.1. Localización de la enfermedad.

En series amplias se ha observado que la afectación ileal corresponde al 30-40% de los pacientes. El 20-30% de los enfermos tiene afecto el colon, sin participación de intestino delgado. La localización más común de la EC es ileocólica, correspondiendo a un 35-40% de los enfermos³⁹. A estas localizaciones puede sumarse la del tracto digestivo superior siendo considerado este cualquier punto proximal al íleon terminal. Por otro lado, hasta el 30% de los pacientes tienen compromiso perianal.

7.2.2. Curso de la enfermedad.

De forma general, la EC presenta un curso muy variable y, más aún en los primeros años de la misma. Aproximadamente un 10% de los pacientes no desarrolla nuevos brotes de actividad inflamatoria tras el diagnóstico de la EC, un 20% presenta brotes anuales y la mayoría restante alternancia de brotes con periodos de remisión⁴⁰.

Cada localización de la enfermedad se asocia a unas características y complicaciones particulares, de tal modo que la ileítis terminal se asocia con riesgo incrementado de comportamiento estenosante y fistulizante así como de requerir cirugía

a lo largo de la evolución⁴¹. En cambio, el desarrollo de afectación perianal es mucho más frecuente en los pacientes con EC que compromete al recto, seguido de los que tienen enfermedad cólica y mucho menos habitual en la enfermedad ileal³⁶.

8. Tratamiento de la EII.

Tanto la CU como la EC son enfermedades crónicas y en cuyo curso alternan periodos de actividad inflamatoria o brotes con remisión o quiescencia y su tratamiento viene determinado por la gravedad de las manifestaciones clínicas y localización de la enfermedad.

En las últimas décadas ha habido un gran avance en el conocimiento de la fisiopatología de la EII, lo cual ha dado lugar al desarrollo de nuevos fármacos con grandes implicaciones en la práctica clínica habitual, como los anti-factor de necrosis tumoral α (TNF α).

El tratamiento farmacológico actual de la EII incluye fármacos antiinflamatorios, tales como los 5-aminosalicilatos (5-ASA) y los corticoesteroides, así como los agentes inmunomoduladores, las terapias anti-TNF α y nuevos tratamientos emergentes.

9. Objetivo del tratamiento de la EII.

El objetivo principal de dicho tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica^{26, 40, 42, 43}. La decisión apropiada del tratamiento médico debe hacerse en función de las manifestaciones clínicas, la actividad y potencia de los medicamentos, la respuesta a tratamientos previos si es que los hubo y los potenciales efectos secundarios.

10. Fármacos empleados para el tratamiento de la EII.

10.1. 5-ASA.

El ácido 5-aminosalicílico, también llamado mesalacina, ha sido la base del tratamiento de la EII, fundamentalmente de la CU. Existen diferentes formas de liberación para maximizar su efecto y absorción en tramos distales del intestino. Su mecanismo de acción no queda del todo claro pero parece ser que su efecto se debe principalmente a la acción antiinflamatoria tópica que ejerce sobre la mucosa intestinal más que a su efecto sistémico.

La elección del fármaco y de su forma de administración se basa principalmente en la localización de la enfermedad, siendo el tratamiento tópico de elección en la localización distal del colon^{44, 45} y tanto en las colitis extensas como en las colitis izquierdas los preparados orales conjugados de 5-ASA⁴⁶ y el tratamiento combinado oral y tópico^{47, 48}.

Los 5-ASA son eficaces en el mantenimiento de la remisión de la CU^{46, 49, 50} pero su papel en el tratamiento de la EC es controvertido^{51, 52}.

10.2. Corticoides.

En los brotes moderados o graves tanto de CU como de EC son los principales fármacos empleados^{32, 53}. A pesar de su uso ampliamente extendido, su mecanismo de acción no es conocido al completo. Reducen la permeabilidad vascular, disminuyen la vasodilatación y la permeabilidad de los neutrófilos que se produce en los procesos inflamatorios y más tardíamente afecta sobre la proliferación vascular y de fibroblastos y el depósito de colágeno. Producen además una acción de bloqueo de la vía del ácido araquidónico, inhibición de la función leucocitaria e inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias⁵⁴.

Con el fin de aumentar los efectos lumbinales de los esteroides y disminuir la toxicidad sistémica de los mismos se han desarrollado nuevas fórmulas farmacéuticas tales como su conjugación con transportadores o la formulación de nuevos corticoides sintéticos con un metabolismo de primer paso alto o mayor afinidad por el receptor celular. En este sentido, la budesonida ha alcanzado gran aplicabilidad clínica⁵⁵ por su mayor potencia antiinflamatoria local que otros corticoides y menores efectos sistémicos⁵⁶, con algunas formulaciones se consigue que la mayor parte del fármaco se libere en la región ileocecal, siendo de elección este esteroide para la afectación de esta localización⁵⁷; sin embargo, su eficacia en la colitis izquierda es reducida. Por otro lado, la afectación de la EII no está confinada a la pared intestinal, por lo que resulta razonable que la budesonida sea menos eficaz en el control de las manifestaciones extraintestinales o de la enfermedad grave con compromiso sistémico⁶.

La principal indicación de los corticoides sistémicos tanto orales como intravenosos es inducir la remisión de brotes moderados y graves de CU y EC^{32, 53, 58}. En los brotes moderados de EC ileal o de colon derecho la budesonida oral es el tratamiento de elección⁵⁹⁻⁶¹. El tratamiento tópico con corticoides está indicado para brotes leves y moderados de CU y EC, aunque con menor eficacia que el tratamiento tópico con 5-ASA⁶². Ni los corticoides clásicos ni la budesonida oral han demostrado ser eficaces en el mantenimiento de la remisión clínica de la CU ni de la EC⁶³.

Desafortunadamente, un porcentaje relevante de pacientes presenta refractariedad o dependencia al tratamiento corticoideo; aunque ambas situaciones son opuestas por definición su manejo suele requerir la introducción de un tratamiento inmunomodulador y/o anti-TNF α . Existen algunos trabajos que analizan la prevalencia de ambas situaciones en los pacientes con EII, hallando tasas de respuesta de entre el 50 y 60% de los pacientes con EII, de respuesta parcial en torno al 30%, de corticorrefractariedad sobre el 16% y de

corticodependencia de alrededor del 25%, siendo los datos similares para EC y CU, aunque parece haber respuestas más prolongadas a los esteroides en la CU respecto a la EC⁶⁴⁻⁶⁷.

10.3. Inmunomoduladores.

El 20-30% de los pacientes con EC son refractarios al tratamiento con corticoides y otro 20-30% presenta corticodependencia⁶⁴. En los pacientes con CU la incidencia de corticodependencia se calcula similar a la de los enfermos con EC. En consecuencia, un gran número de pacientes con EII recidiva de forma precoz el primer año de tratamiento. En estos casos, la principal opción terapéutica es el uso de fármacos inmunomoduladores⁶⁸.

10.3.1. Azatioprina y Mercaptopurina.

La azatioprina (AZA) y la mercaptopurina (MP) son los inmunomoduladores más utilizados en los enfermos con EII¹.

La AZA es un profármaco que se metaboliza a MP, ambas se absorben en intestino delgado. Estos antimetabolitos purínicos inhiben la síntesis de ribonucleótidos; se postula que el principal mecanismo de acción es la inducción de la apoptosis de linfocitos T⁶⁹.

Su indicación principal es la prevención de la recidiva en los pacientes con CU y EC corticodependientes^{70, 71}. Otras indicaciones son la prevención de la recurrencia postquirúrgica en la EC, la EC de patrón fistulizante, la EC perianal^{1, 50, 72}.

La aparición de efectos secundarios obliga a la suspensión del tratamiento en hasta el 15-30% de los casos^{72, 73}, pudiéndose estos clasificarse en idiosincrásicos o alérgicos y efectos secundarios dosis-dependiente. Entre los primeros se encuentran las náuseas, los vómitos, la pancreatitis aguda, las artralgias y la fiebre y entre los dosis-dependiente la

mielosupresión. La toxicidad hepática se ha descrito tanto como efecto secundario alérgico como asociado a la dosis. Otros efectos secundarios que motivan la suspensión del tratamiento son las infecciones víricas y bacterianas⁷⁴.

10.3.2. Metotrexato.

El metotrexato (MTX) inhibe la proliferación celular, fundamentalmente de linfocitos, por inhibición de la síntesis de ADN mediante el bloqueo de la producción de purinas y pirimidinas.

Su indicación principal es la inducción de la remisión y prevención de la recidiva en pacientes con EC, habitualmente en pacientes no respondedores a tiopurínicos o, sobre todo, con intolerancia a los mismos⁷⁵⁻⁷⁷. El MTX no ha demostrado eficacia en la inducción de la remisión en la CU⁷⁸, aunque algunos trabajos postulan su posible efecto en la CU refractaria a corticoides⁷⁹.

El efecto secundario principal del MTX es la toxicidad hepática, que puede desembocar excepcionalmente en fibrosis y cirrosis hepática⁷⁴. También se han descrito casos de neumonitis intersticial⁸⁰. Aunque los efectos secundarios más frecuentes y tempranos son náuseas, vómitos y diarrea.

10.4. Anticuerpos monoclonales anti-TNF α .

El TNF α es una citocina proinflamatoria fundamental en la fisiopatología de la EII. Los fármacos anti-TNF α han demostrado su eficacia en la inducción⁸¹⁻⁸⁴ y el mantenimiento de la remisión en la EC⁸⁵⁻⁸⁸. También son eficaces en la inducción y mantenimiento de la remisión en la CU⁸⁹⁻⁹⁴.

Los anticuerpos anti-TNF α actúan uniéndose tanto a la forma soluble como transmembrana de la molécula e inhibiendo su efecto así como la producción de otros

efectos proinflamatorios⁹⁵. Por otro lado, se ha sugerido que la unión del anti-TNF α a la molécula que expresan los monocitos en la membrana da lugar a apoptosis dependiente de caspasa⁹⁶.

Llegados a este punto de la introducción, centraremos el desarrollo del tratamiento en la EC, pues este estudio analiza la respuesta de los pacientes que no alcanzaron la remisión clínica con un anti-TNF α a una nueva tentativa con un fármaco del mismo grupo en pacientes con EC.

Los fármacos anti-TNF α están indicados en el tratamiento de la EC luminal corticorretractaria así como dependiente de corticoides cuando han fracasado los inmunomoduladores o no son bien tolerados por el paciente^{83, 85}. Así mismo son eficaces en la inducción de la remisión en la EC fistulizante y las fístulas perianales no controladas con inmunomoduladores y/o antibióticos^{97, 98}.

Uno de sus efectos secundarios más frecuentes son los alérgicos durante la infusión, que causan habitualmente cefalea, náuseas, rash cutáneo y urticaria; puede ocurrir también disnea y dolor torácico, debiendo suspenderse la infusión en un pequeño porcentaje de casos^{99, 100}. Se ha postulado que podrían desarrollarse anticuerpos frente a estos fármacos, siendo responsables de la pérdida de respuesta así como de un síndrome de hipersensibilidad retardada, con lesiones cutáneas, artralgias, mialgias y fiebre hasta 15 días después de la infusión^{87, 101}.

Las complicaciones infecciosas son relativamente frecuentes y un tema preocupante en los pacientes con EC tratados con fármacos del grupo anti-TNF α , aunque habitualmente leves, pueden ser graves^{86, 87, 102}.

10.4.1. Infliximab.

El infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF α tipo IgG1 de origen murino. Ha mostrado ser eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la EC moderada y grave en aquellos pacientes en los que han fracasado las terapias convencionales¹⁰³.

La dosis habitual de inducción es de 5 mg/Kg de peso por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6 y posteriormente un mantenimiento con la misma dosis cada 8 semanas^{97, 98}.

Además de ser eficaz en pacientes con EC refractaria a 5-ASA, esteroides e inmunomoduladores⁸³ también ha mostrado eficacia en pacientes naïve a esteroides, es decir, en la denominada estrategia top-down¹⁰⁴.

10.4.2. Adalimumab.

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-TNF α . Es un fármaco eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión de la EC tanto para pacientes naïve a anti-TNF α ⁸² como tras la pérdida de respuesta o la intolerancia a IFX^{84, 105}.

Se administra vía subcutánea en dosis habitual de 40 mg cada dos semanas, con una inducción de 160 mg iniciales seguidos de 80 mg a las 2 semanas^{82, 86}.

10.4.3. Certolizumab pegol.

Es la fracción Fab pegilada del anticuerpo monoclonal anti-TNF α . En dosis de 400 mg subcutáneo cada 4 semanas es eficaz en la inducción de la remisión y la prevención de la recidiva en los pacientes con EC activa¹⁰⁶, así como en pacientes con pérdida de respuesta a IFX o intolerancia al mismo¹⁰⁷.

El certolizumab pegol (CZB) en España no está aprobado como tratamiento convencional de la EC salvo como uso en situaciones especiales (uso compasivo) en caso de fracaso o de intolerancia a otras terapias anti-TNF α .

10.5. Anticuerpos anti-integrinas.

A pesar de que este grupo de fármacos no son el objeto de nuestro estudio, dado que conforman un tipo de terapias biológicas alternativas a los anti-TNF α parece razonable hacerles mención. Algunos de los puntos clave de la cascada inflamatoria son la proliferación celular, la apoptosis y el reclutamiento de leucocitos en la pared intestinal; las moléculas de adhesión, principalmente las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$, ubicadas en la superficie de las células endoteliales, juegan un papel crucial en la migración de leucocitos desde los vasos sanguíneos a la pared intestinal en la EII¹⁰⁸.

10.5.1. Natalizumab.

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que modula la migración de los linfocitos del intestino y el cerebro mediante la antagonización de las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$, siendo eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple^{109, 110} y la EC¹¹¹⁻¹¹³. Tradicionalmente su uso se ha reservado para pacientes con EC moderada o grave y refractariedad a otros tratamientos y es efectivo en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica¹¹².

Su empleo en pacientes con EC se ha visto limitado por la aparición en algunos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una enfermedad oportunista infecciosa cerebral causada por la reactivación de la infección latente del poliomavirus JC^{114, 115} y que da lugar a la destrucción selectiva de los oligodendrocitos y causa la desmielinización de

la sustancia blanca cerebral¹¹⁶, originando un cuadro subagudo y progresivo de déficit focal neurológico asociado a deterioro cognitivo.

10.5.2. Vedolizumab.

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 frente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ que modula la migración de linfocitos en el intestino, pero no en el cerebro, por lo tanto es menos probable que confiera una predisposición para el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva¹¹⁷. Diversos trabajos demuestran la efectividad de vedolizumab para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con EII¹¹⁸⁻¹²¹.

11. Refractoriedad al tratamiento.

La EC es una enfermedad crónica e incurable hasta la fecha; además, aunque el arsenal terapéutico ha ido en aumento en las últimas décadas, la medicación de que disponemos para su tratamiento es limitada. Resulta fundamental no sólo conocer qué fármaco está indicado en cada situación y cada paciente sino también en qué momento un tratamiento no está resultando beneficioso o está perdiendo efectividad. De este modo, ante un paciente con EC que no responda satisfactoriamente a un tratamiento deben analizarse cuidadosamente diferentes factores que puedan estar relacionados con este fracaso: si la falta de respuesta puede haberse debido a una administración inadecuada del fármaco, si el paciente sufre alguna sobreinfección que contribuya a la perpetuación del proceso inflamatorio y cuánto tiempo se debe esperar para considerar a un paciente refractario al tratamiento.

La selección de pacientes para iniciar tratamiento biológico depende de las características clínicas y la respuesta a tratamientos previos.

Los pacientes cortico-dependientes que no responden a los inmunosupresores son buenos candidatos a la terapia anti-TNF α ¹²², de la misma manera que lo son también aquellos enfermos cortico-refractarios.

De aquellos enfermos que lograron alcanzar la remisión clínica con anti-TNF α más de un 10% de ellos pierden respuesta anualmente^{123, 124}. Otro grupo importante de enfermos debe suspender dicho tratamiento por intolerancia al mismo^{85, 125}.

Lamentablemente, otro porcentaje de pacientes fracasa en la respuesta a los fármacos anti-TNF α , tanto por respuesta incompleta al tratamiento como por falta total de respuesta; estos últimos son los conocidos habitualmente como no respondedores primarios^{81, 82} y según algunas series pueden alcanzar hasta un tercio de los pacientes con EII¹²⁶. Se han relacionado con este fracaso la presencia de ileítis, la edad más avanzada y el antecedente de cirugía previa¹²⁷.

IFX y ADA han demostrado su eficacia para volver a alcanzar la remisión en estos pacientes con EC que han fracasado con los anti-TNF α bien sea por ser intolerantes al tratamiento por efectos secundarios, bien sea aquellos que han perdido eficacia a lo largo del tiempo¹²⁸⁻¹³¹.

En la práctica clínica habitual, ante un fracaso secundario o pérdida de respuesta a los anti-TNF α las opciones terapéuticas más comunes son la intensificación del mismo tratamiento o el cambio a otro fármaco del mismo grupo, con el fin de volver a alcanzar la remisión clínica. Esta estrategia también es la habitual frente a un fracaso primario a la hora de alcanzar la remisión con un anti-TNF α , pero son muy pocos los trabajos que han analizado su efectividad¹³⁰⁻¹³⁸.

Ni los mecanismos subyacentes ni los factores relacionados con la respuesta a los fármacos anti-TNF α se conocen por completo¹³⁹. Parece que los niveles valle del fármaco anti-TNF α en sangre se relacionan con la remisión clínica y endoscópica; así, aquellos

pacientes con concentraciones valle detectables de IFX tienen mejores tasas de remisión, menores concentraciones de PCR y mayores tasas de curación mucosa¹⁴⁰.

Entre los factores que se han relacionado con la falta de respuesta se halla también el desarrollo de anticuerpos frente a IFX, los cuales alteran la farmacocinética del fármaco produciendo un aumento de su aclaramiento^{141, 142}. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores parece disminuir la formación de anticuerpos frente a IFX, así como las reacciones infusionales¹⁴³. También la hidrocortisona intravenosa previa a la infusión de IFX es eficaz para prevenir la formación de anticuerpos frente al fármaco¹⁴⁴.

Aunque, como ya se ha mencionado, los mecanismos de respuesta y pérdida de respuesta a los anti-TNF α no están del todo definidos, parece que podría resultar útil en la práctica clínica el análisis de los niveles del fármaco así como la presencia de anticuerpos frente al mismo en sangre¹⁴⁵.

Otro factor relacionado con el mayor aclaramiento del fármaco y, por ende, con la menor respuesta terapéutica, podría ser la baja concentración de albúmina en sangre, aunque este hallazgo únicamente justificaría una pequeña parte de la variabilidad farmacocinética de los anti-TNF α ¹⁴⁶.

Aunque existen algunos trabajos que analizan la predisposición genética a la respuesta o falta de respuesta a los anti-TNF α , resulta fundamental la profundización en este campo de estudio para identificar otros factores predictivos de eficacia del tratamiento¹⁴⁷.

En los pacientes con fracaso primario se considera que es posible que la molécula TNF α no desempeñe un papel protagonista en la fisiopatología de la enfermedad ya que se ha observado falta de respuesta clínica en pacientes con altos niveles de anti-TNF α circulantes¹⁴⁸. En otros casos se cree que la causa del fracaso primario a los anti-TNF α puede estar relacionada con la baja biodisponibilidad del mismo¹⁴⁵, este hallazgo

justificaría el hecho de que algunos pacientes no respondan a IFX pero sí lo hagan a ADA o viceversa. Dado que la estructura y el mecanismo de acción de ambos fármacos es parecido, es razonable pensar que si un paciente fracasa con uno de ellos fracasará con el otro, pero la evidencia demuestra que no siempre sucede así. Algunos trabajos han analizado la efectividad del uso consecutivo de fármacos anti-TNF α , incluyendo pacientes con fracaso primario al primer tratamiento. Entre ellos los más destacables son el ensayo CARE, con unas tasas de remisión del 29% y el 37% en semanas 4 y 20, respectivamente¹³⁸ y el estudio CHOICE con un porcentaje del 31% de cierre completo de fístulas con ADA tras el fracaso primario de IFX¹³³, ambos ensayos confirman la eficacia de esta estrategia.

Otro punto importante y poco definido hasta la fecha es el momento oportuno para desestimar un tratamiento. Habitualmente se espera a completar las dosis de inducción del fármaco para considerar si ha habido fracaso al mismo¹⁴⁹, aunque en algunos textos se ha descrito una progresiva ganancia de respuesta e incluso de remisión con el paso del tiempo^{126, 138}, por lo que parece prudente, si la situación clínica lo permite, esperar un tiempo razonable si hay indicios de mejoría, aunque como se ha descrito es una cuestión sobre la que conviene realizar mayores estudios clínicos.

Como se ha mencionado previamente, existen algunos trabajos que han analizado la efectividad de este uso secuencial de fármacos anti-TNF α incluyendo pacientes no respondedores primarios (considerando a estos como aquellos que tienen ausencia total de respuesta)^{126, 130-138, 149-152}, aunque ninguno de ellos ha sido diseñado exclusivamente para pacientes con falta de remisión primaria.

En este sentido, este estudio se ha llevado a cabo con el fin de evaluar la respuesta de los pacientes con EC que han recibido un segundo anti-TNF α tras haber fracasado previamente un fármaco del mismo grupo terapéutico, bien sea por ausencia completa de

respuesta o por haber alcanzado tan sólo una respuesta parcial (es decir, una respuesta sin remisión).

II. OBJETIVOS

1. Objetivo principal.

Evaluar la efectividad a corto y largo plazo de un segundo fármaco anti-TNF α en pacientes con EC que no alcanzaron la remisión con el primer anti-TNF α .

2. Objetivos secundarios.

2.1. Analizar los factores de riesgo relacionados con el fracaso del tratamiento sucesivo con fármacos anti-TNF α .

2.2. Valorar la eficacia de la intensificación de dosis (bien sea por pérdida de respuesta, por haber producido únicamente respuesta parcial o ningún tipo de respuesta) antes de desestimar una tratamiento anti-TNF α de segunda línea.

2.3. Estudiar la seguridad del tratamiento con un segundo fármaco anti-TNF α en los pacientes que no alcanzaron la remisión con el primero.

III. MÉTODOS

1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico.

2. Población de estudio.

Se incluyeron pacientes con EC con enfermedad luminal y/o perianal con fracaso primario (ver definición más adelante) a un primer anti-TNF α , según criterio médico del especialista, y que posteriormente recibieron otro fármaco anti-TNF α como tratamiento de su enfermedad. Los pacientes fueron incluidos desde las consultas especializadas de EII de 24 hospitales españoles desde julio de 2012 hasta octubre de 2013.

3. Criterios de inclusión.

Se incluyeron pacientes con EC que hubieran recibido un segundo tratamiento anti-TNF α tras no haber alcanzado la remisión clínica con un primer fármaco del mismo grupo terapéutico.

4. Criterios de exclusión.

Se excluyeron pacientes con EII tipo CU y colitis indeterminada.

Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron un segundo fármaco anti-TNF α por pérdida de respuesta o por intolerancia al previo, así como aquellos pacientes en los que el anti-TNF α se inició por otra causa diferente de la EII.

5. Obtención de datos.

Los datos se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes y se completó un cuestionario diseñado específicamente para el estudio (**Anexo 1**). En

los casos en los que se necesitó alguna información no disponible en dicho cuestionario, se contactó vía correo electrónico con los médicos responsables.

Se recogieron datos demográficos, sobre características de la EC: edad, sexo, edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad, localización de la enfermedad, comportamiento de la enfermedad (inflamatorio, estenosante o fistulizante), enfermedad perianal asociada, antecedentes de consumo de tabaco, antecedentes de cirugía relacionada con la EC y tratamiento recibido a lo largo de toda su enfermedad (tratamientos previos con corticoides y respuesta a los mismos, uso de inmunomoduladores, tipo, dosis, respuesta al mismo y efectos secundarios). Se recogieron todos los datos relativos al primer anti-TNF α -fecha de inicio, fecha y motivo de intensificación si es que la hubo, fecha de fin del tratamiento, respuesta al mismo, efectos secundarios si se presentaron y motivo de la suspensión-. De forma similar se recogieron con especial cuidado los datos relativos al segundo tratamiento anti-TNF α , fecha de inicio, fecha y causa de intensificación si se dio el caso, fecha de fin si lo hubo, respuesta a corto plazo, respuesta a largo plazo, efectos secundarios, motivo de la suspensión en caso de que se suspendiera y actividad clínica tanto al inicio como al fin del tratamiento o en su caso en la última consulta.

6. Variables y definiciones.

6.1. Datos demográficos.

Se recogieron los siguientes datos generales: edad y sexo de los pacientes.

6.2. Características de la EC.

Edad del diagnóstico.

Hace referencia a la fecha en que se hizo el diagnóstico de EC.

Localización de la enfermedad.

Esta variable se categorizó en función de la clasificación de Montreal (**Tabla 2**).

Enfermedad perianal.

Su presencia o ausencia fue tomada en consideración.

Patrón de la EC.

Se valoró de la misma manera, siguiendo la Clasificación de Montreal (**Tabla 2**).

Antecedentes de consumo de tabaco.

Se consideró como fumador o consumidor activo de tabaco a un paciente si consumía al menos un cigarrillo al día durante los tres meses previos al inicio del tratamiento. Y exfumador si había consumido tabaco de forma habitual con anterioridad igual o superior a tres meses antes del inicio del tratamiento.

Antecedentes de cirugías relacionadas con la EC.

Se incluyeron los datos relativos a los antecedentes quirúrgicos de los pacientes que tuvieran relación con su enfermedad, registrando la fecha de la cirugía, la indicación y el tipo de cirugía practicada.

6.3. Tratamiento médico de la EC.**6.3.1. Tratamientos previos y/o concomitantes.**

Se recogieron datos sobre los tratamientos empleados en la EC, fechas de inicio y fin, uso concomitante con fármacos anti-TNF α , respuesta a esos tratamientos, posibles

efectos secundarios y el motivo por el cual se suspendieron. Se consideraron los siguientes fármacos:

- *Corticoides.*
- *Inmunosupresores:* AZA, MP y MTX.

Se consideró como uso concomitante de estos fármacos si se mantuvieron durante al menos los seis primeros meses de terapia anti-TNF α .

6.3.1.1. Respuesta al tratamiento corticoide.

- *Corticodependencia:* se consideró así a los pacientes en los que hubo imposibilidad para disminuir la dosis de corticoides por debajo de la equivalente a 10 mg al día de prednisolona (o 3 mg al día de budesonida) o que presentaron recidiva de la actividad inflamatoria dentro de los 3 meses siguientes a la suspensión del tratamiento corticoideo.
- *Corticorrefractariedad:* se consideró de esta manera a los pacientes que recibiendo una dosis de 0,75 mg/Kg/día de prednisolona durante 4 semanas continúan con actividad clínica.

6.3.2. Tratamiento anti-TNF α .

Se tuvieron en cuenta los datos relativos al primer anti-TNF α que recibió cada paciente, el fármaco en particular que fue, IFX, ADA o CZB, la dosis de inducción y mantenimiento, la respuesta que presentó el enfermo, la necesidad de intensificación y la causa de su suspensión. Se valoraron las mismas variables en el tratamiento con el segundo fármaco anti-TNF α empleado.

6.4. Indicación del tratamiento anti-TNF α .

Se solicitó a los investigadores participantes en el estudio que distinguieran cuál fue el motivo principal de inicio del tratamiento biológico, bien fuera enfermedad luminal, enfermedad perianal o ambas en aquellos pacientes en los que hubiera enfermedad luminal y perianal activa al inicio del tratamiento.

6.5. Valoración de la actividad de la EC.

Para evaluar la actividad de la EC al inicio y durante el tratamiento con fármacos anti-TNF α se utilizó el índice de Harvey-Bradshaw (**Tabla 3**)¹⁵³ en caso de enfermedad luminal y el porcentaje de cierre de fístulas para la enfermedad perianal mediante el empleo del Fistulae Drainage Assessment Index (**Tabla 4**)^{97, 154}.

La respuesta a corto plazo se valoró tras el periodo de inducción de los fármacos anti-TNF α y la respuesta a largo plazo a lo largo del seguimiento, hasta la aparición de nuevo brote, pérdida de respuesta o fin de seguimiento.

Tabla 3. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn.

1. Estado General	a. Muy bueno 0 b. Regular 1 c. Malo 2 d. Muy malo 3 e. “Terrible” 4
2. Dolor abdominal	a. No 0 b. Ligero 1 c. Moderado 2 d. Intenso 3
3. Número de deposiciones líquidas diarias	Un punto cada deposición líquida
4. Masa abdominal	a. No 0 b. Dudosa 1 c. Definida 2 d. Definida y dolorosa 3
5. Otros síntomas asociados (un punto por cada complicación)	a. Artritis b. Uveítis c. Eritema nodoso/pioderma/aftas bucales d. Fístula/Fisura/Absceso perianal. e. Otras fístulas

Actividad	Puntuación
Leve	5
Moderada	6 – 12
Grave	> 12

Tabla 4. Fistulae drainage assessment Index.

Mejoría	Disminución del número de fístulas abiertas $\geq 50\%$ en 2 visitas consecutivas (al menos 4 semanas)
Remisión	Cierre de todas las fístulas en 2 visitas consecutivas (al menos 4 semanas)

Se considera cierre de las fístulas a la ausencia de drenaje de las mismas a pesar de la compresión manual suave.

6.6. Valoración de la respuesta al tratamiento anti-TNF α .

- *Remisión:* para la enfermedad luminal la respuesta al tratamiento se evaluó mediante el índice de Harvey-Bradshaw (**Tabla 3**) y se consideró remisión si la puntuación global fue menor o igual a 4. Para la enfermedad perianal se definió remisión como el cierre de todas las fístulas, es decir, la ausencia de drenaje de forma espontánea o bajo compresión manual suave.
- *Respuesta parcial:* descenso de 3 o más puntos en el índice de Harvey-Bradshaw para enfermedad luminal y cierre de al menos el 50% de las fístulas para la enfermedad perianal (ausencia de drenaje espontáneo o a la compresión manual suave).
- *No respuesta:* se consideró de esta forma a aquellos casos en que no se logró un descenso de al menos 3 puntos en el índice de Harvey-Bradshaw (para enfermedad luminal) o el cierre del 50% de las fístulas presentes al inicio del tratamiento (en caso de afectación perianal).
- *Fracaso primario:* se consideró fracaso primario en caso de que el paciente no alcanzara la remisión clínica, es decir, a aquellos pacientes que no tuvieron ninguna respuesta a los fármacos anti-TNF α y también a aquellos en que hubo respuesta clínica (parcial) sin alcanzar la remisión.
- *Pérdida de respuesta:* empeoramiento de los síntomas del paciente en tratamiento con anti-TNF α definido tanto por la clínica, endoscopia, prueba de imagen o de

laboratorio que obligaron a “intensificar” la dosis del fármaco o cambiar de tratamiento.

- “Intensificación” del tratamiento anti-TNF α : se consideró así al descenso en el intervalo de administración de ADA, de quincenal a semanal, y al incremento de la dosis de IFX (de 5 a 10 mg/kg de peso), a la reducción del intervalo de administración (hasta un mínimo de cada 4 semanas) o a ambos.

7. Análisis de Datos.

En las variables cualitativas se calcularon los porcentajes (con sus intervalos de confianza al 95%) y en las variables cuantitativas la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) dependiendo de si éstas siguieron o no una distribución normal.

En el estudio univariante, las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la ji-cuadrado (χ^2) y la variables cuantitativas mediante el test apropiado (t de Student, Wilcoxon, etc., en función de que sus valores sigan o no una distribución normal).

Para identificar las variables de las que dependió la respuesta al tratamiento con un segundo fármaco anti-TNF α a corto plazo (edad, sexo, localización de la afectación, patrón de la enfermedad, orden de fármacos empleados, etc.) se realizó un análisis de regresión logística múltiple.

La duración de la respuesta al segundo anti-TNF α a largo plazo se analizó mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. La comparación entre las curvas de supervivencia en función de las distintas variables se realizó mediante el test de log-rango,

teniéndose en cuenta únicamente a aquellos pacientes que alcanzaron la remisión a corto plazo.

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante y las que se consideraron clínicamente relevantes se incluyeron en un modelo de regresión de Cox, en el que la variable dependiente fue la respuesta al segundo anti-TNF α , con el objetivo de estimar el impacto de cada una de las variables en la respuesta al tratamiento a largo plazo.

IV. RESULTADOS

1. Población de estudio.

Se incluyeron un total de 118 pacientes con EC que habían recibido un primer fármaco anti-TNF α sin alcanzar la remisión clínica y posteriormente otro fármaco del mismo grupo terapéutico.

Las características principales de la población de estudio se hallan resumidas en la **Tabla 5**. La mediana de edad de los pacientes fue 39 años (RIQ 32-46). La mitad de ellos eran mujeres (50%). El 46% de los pacientes padecían enfermedad ileocólica, la mitad de ellos EC con patrón inflamatorio y el 45% presentaba afectación perianal. La mediana de edad a la que se diagnosticó la EC fue 24 años (RIQ 19-33). El 37% de los pacientes eran fumadores activos y el 17% exfumadores.

Tabla 5. Características generales de la población de estudio.

Variables	n (%)
Sexo (femenino %)	58 (50)
Edad (años, mediana)	39
Localización L1 L2 L3 L1 + L4 L2 + L4 L3 + L4	28 (24) 27 (23) 54 (46) 4 (3,4) 2 (1,7) 3 (2,5)
Patrón Inflamatorio Estenosante Fistulizante	58 (50) 19 (16) 40 (34)
Enfermedad perianal	53 (45)
Tabaquismo	42 (37)
Historia de cirugías relacionadas con la EC	70 (59)

L1: Íleon; L2: Colon; L3: Íleon y colon; L4: tracto digestivo superior.

2. Tratamientos previos de la EC.

2.1. Tratamiento corticoideo.

El 94% de los pacientes había recibido tratamiento con esteroides en alguna ocasión a lo largo de la evolución de la EC. De ellos, el 25% de los pacientes presentaron corticorrefractoriedad mientras que el 64% fueron corticodependientes.

2.2. Tratamiento inmunomodulador.

A lo largo de la evolución de la enfermedad la totalidad de los pacientes fue tratada con algún inmunomodulador, el 40% de ellos recibió más de un inmunomodulador de forma consecutiva (47 pacientes). Las frecuencias de tratamiento de los diferentes fármacos inmunomoduladores están detallada en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Tratamientos inmunomoduladores a lo largo de la EC.

Inmunomodulador	n (%)
Azatioprina	112 (95)
Mercaptopurina	14 (12)
Metotrexato	42 (37)

Se consideró que el 35% de los pacientes obtuvo respuesta inicialmente al tratamiento con AZA, frente a la MP que tuvo efecto beneficioso en el 50% de los pacientes que la recibieron y el MTX en el 27%. A pesar de ser efectivo, en muchos casos hubo que iniciar terapias biológicas por pérdida de respuesta o por efectos secundarios de los tratamientos inmunosupresores.

Los motivos de suspensión del tratamiento inmunomodulador más habituales fueron efectos secundarios en el 42% de los casos, fracaso primario para alcanzar la remisión clínica en el 34% y pérdida de respuesta en el 14% de los pacientes.

2.3. Tratamiento quirúrgico.

El 59% de los pacientes tenía historia personal previa de intervenciones quirúrgicas relacionadas con la EC (70 pacientes). El 22% de los pacientes tenía historia personal de más de una intervención quirúrgica relacionada con la EC (25 pacientes).

El tipo y frecuencia de las operaciones quirúrgicas se encuentra referido en la **Tabla 7.**

Tabla 7. Indicación de cirugía relacionada con la EC.

Indicación/tipo cirugía EC	n (%)
Estenosis intestinal	23 (33)
Absceso/Fístula	11 (16)
Perforación intestinal	5 (7,1)
Cirugía enfermedad perianal	34 (49)
“Fracaso tratamiento médico”	28 (40)

3. Primer tratamiento anti-TNF α .

El tiempo medio desde el diagnóstico de la EC hasta el inicio del primer tratamiento anti-TNF α fue de 102 meses con un mínimo de 0 meses y un máximo de 458 meses.

El primer anti-TNF α fue IFX en 71 pacientes (60%). Los 47 pacientes restantes recibieron ADA (40%) como primer anti-TNF α .

Las indicaciones del primer tratamiento anti-TNF α están descritas en la **Tabla 8**, se clasificaron según la causa principal de inicio del tratamiento fuera enfermedad luminal, perianal o ambas activas y con mal control clínico.

Tabla 8. Indicación de inicio del tratamiento anti-TNF α .

Indicación	n (%)
Luminal	79 (67)
Perianal	15 (13)
Ambas	24 (20)

Las dosis de inducción fueron las consideradas habituales en el 94% de los pacientes, es decir 5 mg/Kg de peso intravenosos (IV) en semanas 0, 2 y 6 para IFX y 160 y 80 mg subcutáneos (SC) cada 14 días para ADA.

Las dosis de mantenimiento fueron las estándar en el 99% de los pacientes, es decir, 5 mg/Kg de peso IV cada 8 semanas para IFX y 40 mg SC cada 14 días para ADA.

Durante el tratamiento con el primer anti-TNF α , 60 pacientes estaban recibiendo algún inmunosupresor de forma concomitante (57%). Distribuidos por fármacos, el 89% estaba en tratamiento con AZA durante el primer anti-TNF α , el 6,8% con MTX y los restantes 3,4% con MP.

Dieciocho pacientes presentaron algún efecto adverso a causa del primer tratamiento anti-TNF α (15%). Se encuentran referidos en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Efectos secundarios del primer tratamiento anti-TNF α .

Efectos adversos primer anti-TNF α	n (%)
Reacción infusional	6 (33)
Reacción punto de inyección	2 (11)
Síndrome pseudogripal	3 (17)
Disnea	3 (17)
Infeccioso	2 (11)
Ansiedad	1 (5,5)
Prurito	1 (5,5)

Las complicaciones infecciosas fueron hidrosadenitis en un caso y una infección aguda con IgM positivo para el citomegalovirus. De los dos pacientes que presentaron algún efecto secundario de tipo infeccioso, uno estaba recibiendo concomitantemente tratamiento inmunomodulador.

De los pacientes que presentaron una reacción infusional al tratamiento anti-TNF α , el 50% recibía un tratamiento inmunosupresor concomitantemente.

Recibieron intensificación del primer tratamiento anti-TNF α 53 pacientes (45%). La mediana de tiempo hasta la decisión de intensificar el primer tratamiento anti-TNF α fue 4,9 meses (RIQ 3,4-10,9). Los motivos de intensificación y la frecuencia de los mismos están detallados en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Indicación de intensificación del primer tratamiento anti-TNF α .

Indicación	n (%)
No respuesta primaria	16 (33)
Respuesta sin remisión	32 (67)

La duración mediana del primer tratamiento anti-TNF α antes de suspenderse fue de 5 meses (RIQ 3-13). Los motivos de suspensión del primer anti-TNF α están descritos en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Motivo de suspensión del primer tratamiento anti-TNF α .

Motivo de suspensión	n (%)
No respuesta primaria	64 (54)
Respuesta sin remisión	54 (46)

4. Segundo tratamiento anti-TNF α .

4.1. Características generales del segundo tratamiento anti-TNF α

La mediana de tiempo desde la suspensión del primer tratamiento anti-TNF α y el inicio del segundo fue de 1,9 meses (RIQ 0,5-10,6).

El HBI medio al inicio del segundo tratamiento anti-TNF α fue 9,8 puntos (mínimo de 5 y máximo de 19 puntos). Para este análisis se excluyeron 3 pacientes. Uno de ellos por tener 3 puntos de actividad según el HBI pero estar recibiendo corticocoides concomitantemente; otro presentaba un HBI de 4 puntos pero se decidió iniciar tratamiento biológico por tener el paciente una enfermedad de muy larga duración y de gran complejidad y el último de estos 3 casos excluidos tenía un HBI de 0 puntos pero presentaba actividad endoscópica.

Entre los pacientes con enfermedad perianal el número medio de fístulas perianales activas era 2,6 (mínimo de 1 a máximo de 8 fístulas).

Cuarenta y siete pacientes recibieron IFX como segundo anti-TNF α (40%) frente 70 que recibieron ADA (59%) y un único paciente CZB (0,8%).

La indicación de este segundo anti-TNF α fue no respuesta primaria al primer tratamiento en 64 pacientes (54%) y respuesta sin remisión al anterior tratamiento anti-TNF α en los restante 54 pacientes (46%).

El 95% de los pacientes recibieron las dosis de inducción consideradas estándar (110 pacientes) y la totalidad de ellos mantuvieron un tratamiento de mantenimiento con dosis habituales.

Durante el segundo tratamiento anti-TNF α el 46% de los pacientes estaba recibiendo algún tratamiento inmunomodulador de forma concomitante frente a un 54% que no lo recibía. Distribuidos por fármacos, el 81% de ellos estaba recibiendo AZA como tratamiento concomitante, el 12% MTX y el restante 6,7% MP.

4.2. Respuesta a corto plazo segundo tratamiento anti-TNF α .

El 51% (IC 95% = 41,4%-60,3%) de los pacientes alcanzó la remisión a corto plazo con el segundo anti-TNF α (60 pacientes).

El tiempo medio de seguimiento desde la introducción del segundo anti-TNF α fue de 26 meses (mínimo de 1 mes y máximo de 83 meses).

Entre los pacientes que no presentaron ningún tipo de respuesta primaria al primera anti-TNF α , el 44% (IC 95% = 30,8%-56,7%) logró la remisión a corto plazo con el segundo (28 pacientes).

De entre los que lo suspendieron debido a haber alcanzado únicamente respuesta parcial (respuesta sin remisión) con el primer anti-TNF α se alcanzó la remisión clínica a corto plazo en el 59% (IC 95% = 45,2%-73,2%) de los casos (32 pacientes) ($p = 0,11$).

Entre los pacientes con afectación perianal de la EC el 50% (IC 95% = 32,3%-67,7%) alcanzó el cierre completo de las fístulas (18 pacientes). El 19% de los pacientes

obtuvo el cierre del 50% o más de las fístulas y los restantes no presentaron ningún tipo de respuesta al tratamiento.

Entre los pacientes en los que el fármaco anti-TNF α se inició únicamente como tratamiento de la enfermedad luminal, el 60% (IC 95% = 48%-71%) alcanzó la remisión clínica (47 pacientes), el 25% logró únicamente respuesta parcial (20 pacientes) y el resto no tuvo ninguna respuesta.

Mediante el análisis univariante se demostró que aquellos pacientes que habían sido sometidos a alguna intervención quirúrgica relativa a la EC tuvieron una respuesta terapéutica más pobre al segundo anti-TNF α que aquellos pacientes que nunca habían sido operados por esta enfermedad ($p = 0,036$).

Lo mismo sucedió con los pacientes que recibieron el tratamiento biológico por afectación perianal de la EC, que respondieron menos al segundo anti-TNF α que aquellos en los que la indicación fue exclusivamente enfermedad luminal ($p = 0,007$).

El análisis multivariante confirmó que la probabilidad de remisión con el segundo tratamiento anti-TNF α fue menor en los pacientes en los que la indicación del fármaco fue tratamiento de la enfermedad perianal (OR = 0,3, IC 95% = 0,1-0,7, $p = 0,005$).

En aquellos pacientes en los que no hubo ninguna respuesta primaria al primer tratamiento biológico se halló menor probabilidad de alcanzar la remisión clínica con tendencia a la significación estadística en comparación con aquellos que tuvieron respuesta parcial al primer anti-TNF α (OR = 2,1, IC 95% = 0,9-4,6, $p = 0,053$).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la efectividad del tratamiento con el segundo anti-TNF α tras fracaso del primero y la edad del diagnóstico, la duración de la enfermedad, el patrón de la EC, la localización de la enfermedad, la actividad clínica al inicio del segundo anti-TNF α (valorada mediante el HBI para la enfermedad luminal y el número de fístulas abiertas para la enfermedad perianal), la

secuencia de uso de los fármaco (IFX/ADA vs ADA/IFX), la dosis de inducción y mantenimiento de los fármacos, el uso concomitante de inmunomoduladores o el tabaquismo. Los datos más relevantes se encuentran resumidos en la **Tabla 12**.

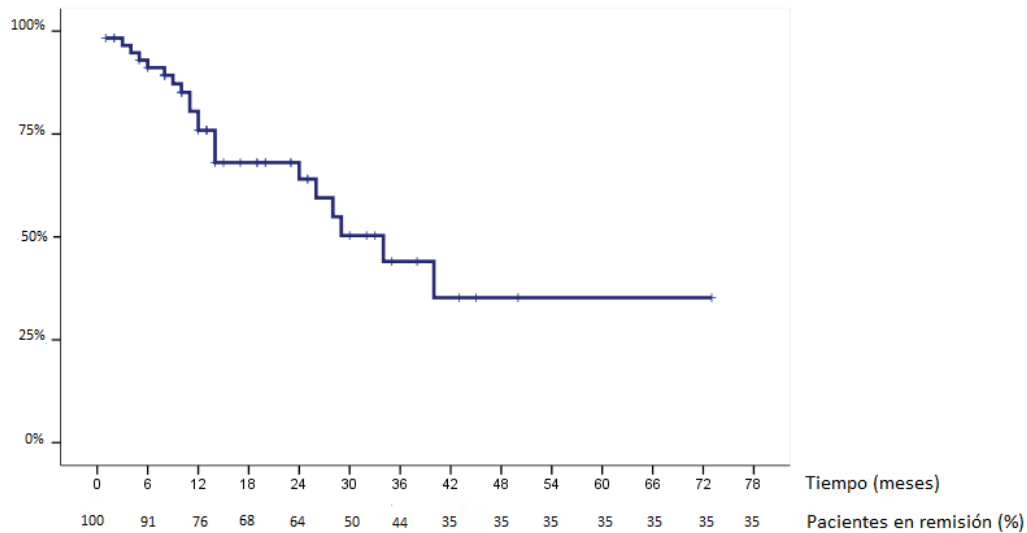
Tabla 12. Asociación entre variables y probabilidad de respuesta al segundo tratamiento anti-TNF α .

	Odds Ratio	Intervalo de confianza al 95%	<i>p</i>
Anti-TNF α por enfermedad perianal	0,3	0,1-0,7	0,005
Ninguna respuesta primaria previa	2,1	0,9-4,6	0,053
Antecedente de cirugía de la EC	0,5	0,2-1,2	0,1
Tabaquismo	0,6	0,2-1,4	0,2
Inmunomodulador concomitante	1,08	0,4-2,5	0,8
Patrón fistulizante	1,07	0,4-2,6	0,8

4.3. Respuesta a largo plazo del segundo tratamiento anti-TNF α .

La probabilidad de mantener la remisión clínica con el segundo anti-TNF α fue 76%, 68% y 64% a los 12, 18 y 24 meses, respectivamente. Estos datos se hallan reflejados en la **Figura 1**.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la pérdida de remisión con el segundo anti-TNF α .



La tasa de incidencia de pérdida de respuesta al segundo anti-TNF α fue del 22,5% por paciente y año de seguimiento.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la pérdida de respuesta al segundo biológico y las siguientes variables: edad, sexo, indicación del tratamiento anti-TNF α (enfermedad luminal o perianal), motivo de suspensión del primer anti-TNF α (ausencia de respuesta o respuesta parcial únicamente), localización de la enfermedad, patrón de la enfermedad, historia previa de cirugías relacionadas con la EC, uso concomitante de inmunomoduladores y tabaquismo activo.

4.4. Intensificación del segundo anti-TNF α .

Treinta y nueve pacientes (33%) requirieron intensificación de dosis del segundo anti-TNF α , que ocurrió de media a los 11,9 meses (mínimo de 1 hasta máximo de 40 meses) desde el inicio del tratamiento.

El 54% de los pacientes que recibieron intensificación del segundo tratamiento anti-TNF α no estaban en tratamiento inmunomodulador concomitante.

Los motivos de intensificación del segundo anti-TNF α fueron: no respuesta primaria en 5 pacientes (13%), respuesta sin remisión en 9 pacientes (23%), pérdida de respuesta en 24 pacientes (61%) y recurrencia endoscópica en 1 paciente (2,6%).

Del total de pacientes que requirieron intensificación, el 21% no respondió, el 42% únicamente obtuvo respuesta sin remisión y el restante 37% consiguió la remisión clínica.

De los 5 pacientes que no respondieron al segundo anti-TNF α y recibieron intensificación, uno obtuvo respuesta parcial y otro logró alcanzar la remisión clínica.

Entre los pacientes que presentaron respuesta parcial o respuesta sin remisión al segundo anti-TNF α y se intensificó dicho tratamiento, el 56% (5/9) logró la remisión clínica.

De aquellos que intensificaron el tratamiento por pérdida de respuesta y recurrencia endoscópica, el 46% tuvo respuesta parcial únicamente pero el 33% (8/24) alcanzó de nuevo la remisión.

La probabilidad de mantener la remisión tras intensificar el tratamiento del segundo anti-TNF α fue 87% a los 12 y 48 meses.

4.5. Motivo de suspensión del segundo anti-TNF α .

Las razones más frecuentes de suspensión del segundo anti-TNF α fueron pérdida de respuesta (46%) seguido de no respuesta primaria (33%).

Todas las causas de suspensión de tratamiento se detallan en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Motivo de suspensión del segundo anti-TNF α .

	n (%)
No respuesta primaria	16 (33)
Respuesta sin remisión	4 (8,3)
Pérdida de respuesta	22 (46)
Intolerancia farmacológica	5 (10)
Remisión durante largo tiempo	1 (2,1)

La intolerancia farmacológica incluyó 3 pacientes que presentaron reacción infusional, 1 neuropatía y otro síndrome lupus-like.

4.6. Efectos secundarios del segundo anti-TNF α .

El 9,3% de los pacientes tuvo algún tipo de efecto secundario con el segundo tratamiento anti-TNF α (11 pacientes). Se muestran detallados en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Efectos secundarios del segundo tratamiento anti-TNF α .

	n (%)
Reacción infusional	3 (27)
Reacción en el punto inyección	1 (9,1)
Infecciones	3 (27)
Síndrome pseudogripal	1 (9,1)
Cefalea	1 (9,1)
Neuropatía	1 (9,1)
Síndrome lupus-like	1 (9,1)

En el 73% de los casos que presentaron una reacción adversa al fármaco fue necesario suspender el tratamiento (en tres pacientes el motivo de suspensión fue reacción adversa asociado a respuesta parcial).

Dos de los tres pacientes que presentaron algún tipo de infección estaban en tratamiento concomitante con inmunomoduladores; dichas complicaciones infecciosas fueron el desarrollo de un herpes zoster en un caso, un paciente presentó una hepatitis aguda por citomegalovirus y otro una neumonía.

V. DISCUSIÓN

Los fármacos anti-TNF α han supuesto una de las mayores revoluciones terapéuticas de las últimas décadas de investigación en la EC. Son efectivos tanto en la inducción⁸¹⁻⁸⁴ de la remisión clínica como en su mantenimiento a lo largo del tiempo^{81, 85-87, 155, 156}. Y es esta remisión clínica el objetivo terapéutico principal, no únicamente la mejoría sintomática.

El uso de fármacos biológicos cada vez es más habitual y resulta fundamental conocer bien la probabilidad no sólo de la respuesta clínica sino también de eficacia de un segundo tratamiento biológico ante un fracaso inicial. El papel del especialista, además de ofrecer la mejor opción terapéutica en cada ocasión, debe ser informar al paciente de las posibilidades de respuesta y de las alternativas ante el fracaso.

Existen múltiples y diversos ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes según los cuales la tasa de ausencia de respuesta primaria (ausencia completa de respuesta al tratamiento) y de ausencia de remisión primaria (respuesta clínica sin remisión) con fármacos anti-TNF α en pacientes con EC varían del 10 al 40%^{82, 84-86, 98, 125, 134, 136, 157-162} y del 50 al 80%^{82, 84, 98, 134, 160, 162}, respectivamente. Aunque en la práctica clínica habitual, la sensación general de los gastroenterólogos es que estas tasas de fracaso son algo menores¹²².

Se ha demostrado que el tratamiento con un segundo anti-TNF α es eficaz en aquellos pacientes con EC que han presentado intolerancia o han perdido respuesta al anti-TNF α previo^{84, 131, 136-138, 157}. Pero existe un amplio porcentaje de pacientes, como se ha descrito previamente, que no presenta ningún grado de respuesta a los fármacos anti-TNF α y otro más frecuente aún que aunque sí responde no lo hace en la medida suficiente como para alcanzar la remisión clínica; es en esos pacientes en los que se ha centrado este análisis.

En la práctica clínica habitual ante un paciente que fracasa a la hora de alcanzar la remisión con un fármaco anti-TNF α es frecuente realizar un cambio a otro del mismo grupo terapéutico, pero se desconoce hasta qué punto es eficaz esta estrategia.

Hasta la fecha son pocos los trabajos que han analizado la efectividad de un segundo anti-TNF α tras el fracaso primario del anterior; además, estos estudios han incluido un reducido número de pacientes, tienen diferentes criterios de inclusión y definiciones de fracaso primario¹³⁰⁻¹³⁸. A continuación se resumen los dos estudios más amplios que se han desarrollado para analizar, entre otras cosas, la respuesta a un segundo fármaco anti-TNF α tras fracaso del anterior.

El ensayo denominado CHOICE¹³³ evaluó la seguridad, la curación de la enfermedad fistulizante perianal, la calidad de vida y la productividad laboral en pacientes con EC en tratamiento con ADA tras haber fracasado previamente a IFX, incluyendo no respondedores primarios.

En el estudio CARE¹³⁸ se analizó la efectividad clínica de ADA, la seguridad y la resolución de las manifestaciones extraintestinales en una cohorte de pacientes con EC que incluyó a un subgrupo de pacientes previamente expuestos a IFX y con fracaso primario de este tratamiento. Dado que IFX fue el primer anti-TNF α comercializado, ambos estudios analizaron la efectividad de ADA tras IFX y no viceversa; ninguno de los dos trabajos tenía un diseño específico para analizar la respuesta consecutiva de un anti-TNF α tras el fracaso primario de otro; a pesar de ello, en ambos trabajos se demostró que se trataba de una estrategia eficaz: los resultados del estudio CHOICE¹³³ revelaron una tasa de cierre completo de fístulas del 31% (4/13) con el segundo anti-TNF α en el subgrupo de pacientes no respondedores primarios al primero; mientras que en el estudio CARE¹³⁸ el porcentaje de pacientes en remisión con el segundo fármaco que previamente

no habían respondido al primero fue de 29% y 37% en las semanas 4 y 20, respectivamente.

Los resultados de este estudio observacional apoyan el uso de un segundo anti-TNF α tras el fracaso primario del anterior en la EC. Se trata de un aspecto fundamental del tratamiento biológico^{85, 163}, puesto que, como ya se ha mencionado, un grupo importante de pacientes no responde (parcial o totalmente) a estas terapias. Hasta la fecha, este es el estudio con mayor número de pacientes que analiza la efectividad de un segundo anti-TNF α tras el fracaso del anterior en alcanzar la remisión clínica en pacientes con EC.

No existen unos criterios uniformes para definir “fracaso primario” a los anti-TNF α ; en la mayoría de los casos se considera así aquella situación en la que no se produce ninguna respuesta (ausencia de mejoría clínica) con el tratamiento; en otras ocasiones el término ni siquiera se define.

Sólo en un reciente trabajo de Papamichael et al.¹⁶⁴ se consideró tanto a los pacientes no respondedores como a los respondedores parciales como no respondedores primarios. En este estudio se consideró como fracaso primario a la ausencia de respuesta a un fármaco anti-TNF α pero también a la respuesta clínica que no fue de la entidad suficiente como para alcanzar la remisión. Se trata de una definición fundamentada en que el objetivo terapéutico de la EC no es sólo la respuesta sino la remisión clínica^{26, 40, 42,}

⁴³.

1. Primer tratamiento anti-TNF α .

El tiempo medio desde el diagnóstico de la EC hasta el inicio del tratamiento anti-TNF α fue de 102 meses, con un mínimo de 0 meses y un máximo de 458 meses, superior al de otros estudios^{131, 134}; es posible que sea mayor en nuestro estudio respecto a otros ya que se trata de una amplia cohorte, con pacientes en seguimiento desde hace varias

décadas en algunos casos y tradicionalmente la estrategia “step up” ha sido la más utilizada.

Salvo un trabajo español ya mencionado anteriormente en el que se incluyeron 15 enfermos tratados con ADA y posteriormente con IFX por fracaso del primero¹³¹, la mayoría de ensayos de respuesta de un segundo biológico son con ADA tras IFX. Cabe pensar que este hecho es debido principalmente a que IFX fue aprobado como tratamiento de la EC con anterioridad a ADA y la experiencia de su uso es mucho mayor.

Requirieron intensificación del primer tratamiento anti-TNF α el 45% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la decisión de intensificar el primer tratamiento anti-TNF α fue 4,9 meses (RIQ 3,4-10,9). A pesar de que no existen trabajos que evalúen el mejor momento para intensificar el tratamiento anti-TNF α , se ha sugerido que si un paciente no se encuentra en remisión clínica pasado el periodo de inducción o las 12 primeras semanas de tratamiento, se podría valorar aumentar su dosis, disminuir el periodo entre infusiones o ambas estrategias conjuntamente. En la práctica clínica cuando no se logra el objetivo terapéutico con un fármaco biológico las opciones más habituales son intensificar su dosis^{85, 145, 165-167} o cambiar de tratamiento.

La mediana de duración del primer tratamiento anti-TNF α antes de suspenderse fue de 5 meses (RIQ 3-13). Se trata de una duración relativamente larga, especialmente teniendo en cuenta que los pacientes no se encontraban en remisión clínica. Una posible explicación para este hecho es la inclusión de pacientes con respuesta parcial al primer tratamiento anti-TNF α y no sólo ausencia total de respuesta, siendo esta última situación más grave; aun así, éste ha resultado un hallazgo sorprendente y sobre el que se debe prestar atención, ya que lo habitual cuando un paciente fracasa a la hora de alcanzar la remisión es el cambio precoz de tratamiento. Entre otras posibles causas puede que se halle el hecho de que se ha descrito una ganancia de respuesta a lo largo del tiempo en

los tratamientos anti-TNF α , según demuestran algunos trabajos en los que la tasa de respuesta en semana 20 fue mayor que en semana 4¹³⁸.

El objetivo principal del presente estudio ha sido analizar y reflejar la efectividad de una práctica que es común en el día a día de los pacientes con EC. Se trata de un tema de máxima actualidad y del que se dispone de pocos datos concluyentes a día de hoy. No existen guías de actuación ante el fracaso primario, ya que además los pacientes no respondedores primarios son excluidos de la mayoría de ensayos clínicos aleatorizados sobre seguridad y efectividad de los anti-TNF α .

Se han descrito varios mecanismos de aclaramiento del fármaco como posible causa de su menor efecto en algunos pacientes, tanto de origen inmune como no inmune. Entre los primeros se encuentra principalmente el desarrollo de anticuerpos frente al fármaco^{168, 169}, que juega un papel diferente en cada enfermo, según afinidad, funcionalidad y concentración de los mismos^{101, 144, 170, 171}; aunque posiblemente el papel protagonista de los anticuerpos frente a los anti-TNF α es a más largo plazo, en la pérdida de respuesta, sería necesario analizar mediante estudios prospectivos su posible importancia en la falta de respuesta primaria. Entre las causas no inmunes de aumento del aclaramiento de los fármacos anti-TNF α parece que se encuentran situaciones de gran actividad inflamatoria, altos niveles séricos de proteína C reactiva, de TNF α , de linfocitos o baja concentración de albúmina y hemoglobina^{140, 172-181}. Estos datos sugieren la posibilidad de que pacientes con mayor actividad inflamatoria podrían beneficiarse de mayores dosis de inducción y mantenimiento¹⁷⁴.

También se ha analizado la presencia de otros mediadores proinflamatorios, más allá del TNF α , que podrían jugar un papel predominante en aquellos casos de refractariedad a los fármacos anti-TNF α ¹⁸² y corresponder a nuevas dianas terapéuticas.

Un trabajo de Brandse et al.¹⁸³ postula un posible mecanismo de enteropatía por el que se produciría una pérdida intestinal del medicamento en pacientes con gran inflamación de la mucosa intestinal; en dicho estudio se halló una alta concentración de IFX en heces en los pacientes no respondedores primarios en contraposición a la encontrada en aquellos enfermos que sí respondieron al tratamiento.

Cualquiera de estos mecanismos, solo o en combinación, justifica que se valoren de forma conjunta a los no respondedores y a los respondedores parciales (respuesta sin remisión), puesto que la baja concentración del fármaco, bien sea por pobre absorción o por mayor aclaramiento de etiología inmune o no inmune, y la posibilidad de que otras moléculas proinflamatorias tengan un papel protagonista por encima del TNF α , serían causa suficiente de menor, o nula, respuesta a los fármacos anti-TNF α .

2. Segundo tratamiento anti-TNF α .

2.1. Tiempo hasta el segundo tratamiento anti-TNF α .

La mediana de tiempo desde la suspensión del primer tratamiento anti-TNF α y el inicio del segundo fue de 1,9 meses (RIQ 0,5-10,6). Este tiempo entre fármacos ha resultado menor que el descrito en un estudio retrospectivo que analizaba la efectividad de ADA en EC, con un 96% de pacientes previamente expuestos a IFX, en el que la mediana de tiempo desde la finalización del primer anti-TNF α y el inicio del segundo fue de 6,2 meses (RIQ 3 días a 7,5 años); posiblemente esta diferencia sea debida a que se incluyeron en este trabajo una mayoría de pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia y no únicamente pacientes que no habían alcanzado la remisión primaria, como en nuestro caso, situación que suele ser más grave y requiere una actuación más urgente. En el resto de estudios de diseño similar al nuestro este dato no se ha analizado¹³¹⁻

^{135, 137, 138, 149}.

El tiempo medio desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del segundo tratamiento biológico fue de 10 años, un dato comparable al de otros trabajos con diseño similar. En un estudio de Swoger et al. de 2010 el tiempo medio desde el diagnóstico de la EC hasta el inicio del segundo fármaco anti-TNF α fue 13 años¹³⁶. En otro trabajo la duración de la enfermedad al inicio del segundo fármaco fue de 15 años¹³⁷. Finalmente, en un estudio español de 2011 el tiempo medio desde el diagnóstico hasta el segundo fármaco fue $10,6 \pm 5,4$ años¹³⁵.

2.2. Actividad al inicio del segundo tratamiento anti-TNF α .

La valoración de la actividad clínica de los pacientes se realizó mediante la escala HBI, como se realiza en algunas de las consultas especializadas de EII (se obtuvieron dichos índices de actividad directamente de la historia clínica o a través de la información necesaria para calcularlos de forma indirecta, ya que se trata de un índice sencillo basado en variables clínicas) y mediante el número de fístulas perianales abiertas para la enfermedad perianal, que se valoró también con prácticas habituales: exploración física, exploración bajo anestesia en quirófano, ecoendoscopia y resonancia magnética pélvica.

Otros autores emplean también la escala de HBI para analizar la respuesta al medicamento^{131, 134, 138}, mientras que algunos utilizan una valoración clínica en la consulta especializada de EII^{136, 137, 149}. En aquellos trabajos con diseños prospectivos sí han podido llevarse a cabo seguimientos clínicos mediante el empleo del Crohn's Disease Activity Index (CDAI)^{132, 135}.

Los pacientes presentaban una actividad clínica grave al inicio de este tratamiento, tanto luminal (HBI medio de 9,8 puntos) como perianal (2,6 fístulas abiertas de media). Respecto a la afectación luminal, el 8% de los paciente tenía un brote leve al inicio del segundo tratamiento biológico, el 72% un brote moderado y el 20% un brote grave. En

cuanto a la afectación perianal, al inicio del segundo tratamiento, el 60% de los enfermos tenía 2 o más fístulas abiertas.

En un trabajo de Swoger et al.¹³⁶ que valoró la experiencia en la Clínica Mayo de los primeros 118 pacientes con EC que recibieron ADA, la mayoría tras el fracaso de IFX y de ellos 9 tras ausencia de respuesta primaria a IFX, el 19% se encontraban con actividad leve/moderada al comienzo del tratamiento con ADA, el 36% con enfermedad moderada/grave y 45% grave/fulminante; en este caso las definiciones de actividad clínica fueron tomadas de las guías de práctica clínica del Colegio Americano de Gastroenterología¹⁸⁴. En un estudio español de 2011 sobre la efectividad de ADA tras el fracaso de IFX en pacientes con EC en el que se incluyeron 2 pacientes con ausencia de respuesta primaria a IFX, el CDAI medio al inicio del segundo tratamiento anti-TNF α fue de 208 puntos¹³⁵. En un ensayo sobre seguridad y efectividad de ADA en pacientes con EC previamente tratados con IFX y que incluía a 4 pacientes no respondedores primarios, el grado de actividad clínica se clasificó mediante el CDAI, con una mediana de 290 al inicio del tratamiento con ADA¹³². En el estudio CARE, sobre efectividad de ADA para inducir la remisión clínica y la resolución de manifestaciones extraintestinales de la EC, se incluyeron 467 pacientes previamente tratados con IFX y de ellos 89 no respondedores primarios; entre los previamente expuestos a IFX se halló una mediana de HBI al inicio del segundo biológico de 10 puntos (RIQ 7-47), el 23,1% de ellos presentaba alguna fístula abierta al comienzo del tratamiento¹³⁸. En el ensayo CHOICE sobre seguridad, curación de fístulas, calidad de vida y productividad laboral en pacientes con EC en tratamiento con ADA tras el fracaso de IFX, se incluyeron 112 pacientes no respondedores primarios a IFX; de ellos el 88,4% no presentaba ninguna fístula al inicio del tratamiento, el 8% tenía una fístula abierta, el 1,8% dos y otro 1,8% 4 o más fístulas abiertas al inicio del tratamiento¹³³.

2.3. Tipo e indicación del segundo tratamiento anti-TNF α .

El segundo anti-TNF α fue IFX en el 40%, ADA en el 59% y CZB en el 0,8% (1 paciente) de los casos.

En nuestro trabajo el 46% de los pacientes recibió el segundo anti-TNF α por respuesta parcial al previo, y el restante 54% por ausencia de respuesta, considerándose ambos casos como fracaso primario al primer anti-TNF α .

2.4. Tratamiento concomitante con el segundo tratamiento anti-TNF α .

El tratamiento concomitante con inmunomoduladores y anti-TNF α ha demostrado su eficacia, tanto en mayor efectividad a la hora de alcanzar la remisión clínica como en el mantenimiento a más largo plazo de la respuesta a los biológicos^{104, 185, 186}.

El 57% de los pacientes recibía concomitantemente algún inmunosupresor con el primer anti-TNF α , mientras que sólo el 46% lo hacía durante el segundo tratamiento biológico. Estos resultados de tratamiento concomitante son similares a los de algunos otros trabajos^{132-134, 137}, aunque inferiores a otros tantos estudios, en los que el porcentaje de tratamientos inmunomoduladores con un segundo anti-TNF α varía del 55% al 100%^{131, 135,}

^{136, 138, 149}.

2.5. Efectos secundarios del segundo tratamiento anti-TNF α .

Los efectos secundarios que presentó el grupo de estudio fueron los habitualmente descritos en otras series^{131-135, 137} y se encuentran detallados en la **Tabla 14**.

Las reacciones infusionales suelen responder a la disminución de la velocidad de infusión y a la asociación de antihistamínicos, paracetamol o corticoides¹⁸⁷. Las manifestaciones diferidas con síntomas como fiebre, mialgias, artralgias o astenia, también son relativamente habituales y puede intentarse en ese caso pretratar a los

pacientes con hidrocortisona¹⁸⁸. Las infecciones son uno de los efectos secundarios más temidos, por su riesgo potencial de desarrollo de sepsis^{99, 189}; aunque en nuestro trabajo no se desarrolló ninguna complicación infecciosa con desenlace fatal, en otros estudios sí se han demostrado altas tasas de infección, grave en algunos casos, así como de desarrollo de malignidad y muerte. En el estudio CARE¹³⁸ se incluyeron un total de 945 pacientes, de los cuales 432 (45,7%) desarrollaron algún tipo de infección oportunista, y en 50 de ellos (5,3% del total) se consideró grave. En un trabajo de Ho et al.¹⁴⁹ de 2009, que incluyó 98 pacientes tratados con ADA con EC refractaria a otros tratamientos, se describió un caso de cáncer de pulmón en una paciente de 69 años y 2 muertes: una debida a una sepsis tras una perforación de íleon en una paciente de 27 años con una enfermedad de más de 13 años de evolución, y la otra debida a un adenocarcinoma cólico diseminado en una paciente de 25 años sin historia familiar de cáncer colorrectal. En otro trabajo de 2010 con 118 pacientes con EC en tratamiento con ADA, la mayoría tras el fracaso de IFX, en el que 64 enfermos desarrollaron efectos adversos hubo también 2 muertes: una de ellas por un tromboembolismo pulmonar en una paciente con un ingreso hospitalario reciente y un caso de suicidio en un paciente con antecedentes psiquiátricos; así como un caso de múltiples neoplasias cutáneas en un paciente¹³⁶. Por último, en el ensayo CHOICE se describieron efectos adversos en 88 pacientes (13%); aunque no hubo casos de infecciones oportunistas graves ni de neoplasias sí se describieron 2 muertes, que los autores no relacionaron directamente con el tratamiento con ADA¹³³.

3. Respuesta a corto plazo del segundo tratamiento anti-TNFα.

Se ha descrito, según muestra un reciente meta-análisis, que la eficacia de un segundo anti-TNFα depende principalmente de la causa que motivó el cambio de tratamiento, siendo más efectiva esta estrategia en los casos de intolerancia a un primer

fármaco (61% de remisión con el segundo tratamiento), seguido de fracaso secundario, es decir, pérdida de respuesta (45% de remisión) y por último, de fracaso primario, que habitualmente se considera como ausencia total de respuesta (30% de remisión con el segundo fármaco anti-TNF α)¹²⁶.

En nuestro caso, el 51% de los pacientes alcanzó la remisión a corto plazo con el segundo anti-TNF α ; se valoró esta respuesta al final del periodo de inducción del fármaco anti-TNF α , a diferencia de otros trabajos, en los que se consideró un periodo superior de tiempo para analizar respuesta a corto plazo⁹⁸.

En algunos textos se ha descrito una ganancia progresiva de respuesta a lo largo del tiempo, como muestran el ensayo CARE¹³⁸ y el reciente meta-análisis de Gisbert et al.¹²⁶; a pesar de estos datos, en nuestro trabajo sólo hubo un caso (0,8%) en el que el paciente alcanzó la remisión clínica con el paso del tiempo, sin requerir intensificación, habiendo tenido únicamente respuesta parcial al final del periodo de inducción. Dicha revisión sistemática con meta-análisis sobre la respuesta a un segundo anti-TNF α tras el fracaso del previo muestra una ganancia de respuesta con el paso del tiempo, hallando unas tasas de remisión a corto plazo (4-8 semanas) del 18%, a medio plazo (9-40 semanas) de 30% y a largo plazo (41-52 semanas) de 28% tras el fracaso primario del anterior fármaco anti-TNF α ¹²⁶.

A pesar de que se trata de una práctica clínica habitual, se ha descrito la efectividad del cambio a un segundo anti-TNF α si el anterior no ha producido ninguna respuesta¹³⁰⁻¹³³,

^{135, 136, 138, 149-152, 190-193}, pero no cuando sólo ha dado lugar a respuesta parcial (respuesta sin remisión). En nuestro estudio, la respuesta a corto plazo fue superior en el subgrupo de pacientes que previamente había alcanzado respuesta parcial con el primer anti-TNF α , lograron la remisión el 59% de ellos, frente a los que no tuvieron ningún tipo de respuesta

con el fármaco previo; de ellos, se alcanzó la remisión con el segundo biológico en el 44% de los casos.

Los resultados del análisis univariante respecto a la respuesta al segundo anti-TNF α en función de la respuesta al primero, parcial o nula, no revelaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,11$). Por el contrario, se halló una tendencia a la significación estadística (OR = 2,1, IC 95% = 0,9-4,6, $p = 0,053$) en el análisis multivariante, con una menor posibilidad de remisión clínica con el segundo anti-TNF α en aquellos que no tuvieron respuesta al primer tratamiento, frente a los que tuvieron respuesta parcial. En el mencionado meta-análisis sobre uso secuencial de anti-TNF α se hallaron tasas de remisión del 30% en los pacientes con fracaso primario al primer tratamiento, entendido éste como ausencia completa de respuesta¹²⁶; prácticamente no se han encontrado datos en la literatura sobre los pacientes con respuesta parcial al primer anti-TNF α .

Existe una falta de información acerca de los pacientes que únicamente muestran respuesta parcial ante un tratamiento anti-TNF α , centrándose casi la totalidad de conocimiento existente en los enfermos no respondedores; en un trabajo español que analizó la respuesta a IFX tras el fracaso de ADA en pacientes con EC, se incluyeron 7 pacientes respondedores parciales al primer anti-TNF α . En este caso, al contrario de lo que sucede en nuestro estudio, ninguno de ellos alcanzó la remisión clínica, 5 mantuvieron la respuesta parcial que ya presentaban, y los otros 2 desarrollaron pérdida de respuesta¹³¹.

De entre los pacientes con enfermedad perianal, el 50% logró el cierre completo de todas las fístulas, es decir, remisión de la actividad. Un 19% tuvo respuesta parcial al segundo anti-TNF α , con cierre de la mitad o más de las fístulas; y los restantes no obtuvieron ninguna mejoría.

Mediante el análisis univariante se observó que la respuesta al segundo anti-TNF α fue menor en aquellos en los que la indicación del tratamiento anti-TNF α fue el tratamiento de la enfermedad perianal respecto a los que lo iniciaron por actividad luminal. El análisis multivariante confirmó este hallazgo, con una probabilidad de remisión menor en los pacientes con indicación del anti-TNF α por enfermedad perianal respecto a luminal (OR = 0,3, IC 95% = 0,1-0,7, p = 0,005).

Los datos disponibles en la literatura hasta la fecha sobre la efectividad de un segundo anti-TNF α tras el fracaso de un primero en la EC fistulizante son muy escasos. El ensayo CHOICE, dirigido exclusivamente a la evaluación del tratamiento con ADA de las fístulas perianales en la EC en pacientes con fracaso previo a IFX, incluyó a 112 pacientes con fracaso primario a dicho fármaco (no se define explícitamente la ausencia de respuesta primaria, si bien es cierto que dicho término suele tomarse como una falta total de respuesta a un fármaco)¹³³. En este trabajo se logró el cierre completo de la totalidad de las fístulas en el 31% de los no respondedores primarios. El hecho de que nuestros resultados sean francamente superiores podría deberse a la inclusión en nuestro caso de respondedores parciales en el grupo de fracaso primario, no solamente de no respondedores, así como a las diferencias de diseño que existen entre los dos trabajos (el estudio CHOICE tuvo un diseño prospectivo, la totalidad de los pacientes recibieron ADA tras IFX y se permitió el uso concomitante de corticoesteroides)¹³³. Por otro lado, en el estudio CARE se incluyeron 171 pacientes con fístulas, de los cuales 108 habían sido previamente expuestos a IFX; en el subgrupo de enfermos considerado no respondedor a IFX se alcanzó el cierre completo en el 15% y 19% en las semanas 4 y 20, respectivamente¹³⁸. Por último, en un trabajo de Swoger et al.¹³⁶ sobre la efectividad de ADA, con una amplia mayoría de pacientes expuestos previamente a IFX, se incluyeron 25 pacientes con fístulas abiertas (perianales, rectovaginales y enterocutáneas); de ellos,

9 lograron la remisión clínica (36%), aunque no se especifica si alguno de estos pacientes fue no respondedor primario al anti-TNF α anterior y los datos son relativos tanto a enfermedad perianal como enfermedad luminal con patrón fistulizante.

Respecto a los pacientes con actividad exclusivamente luminal, se alcanzó la remisión en el 60% de los casos, hubo respuesta parcial en el 25% y los restantes no presentaron ningún tipo de respuesta clínica.

De forma similar a lo sucedido en el caso de la enfermedad perianal, los hallazgos de este trabajo revelan mejores resultados de remisión clínica con el segundo anti-TNF α en la enfermedad luminal que otros estudios^{126, 132, 149, 190}.

De nuevo, una posible explicación para este hecho es la inclusión en nuestro caso de los respondedores parciales en el grupo de fracaso primario, frente a otros estudios en los que únicamente se tiene en cuenta a los no respondedores primarios, restándole valor a este grupo importante de pacientes, que aunque responde no logra la remisión.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la efectividad del segundo anti-TNF α tras fallo primario del anterior y el orden de empleo de los fármacos (IFX/ADA *vs.* ADA/IFX), las dosis de inducción y mantenimiento, la edad de diagnóstico de la EC, el tiempo de enfermedad hasta el inicio del tratamiento biológico, el patrón y localización de la enfermedad, el número de fístulas activas o el HBI, el uso concomitante de inmunomoduladores y el tabaquismo.

El ensayo CARE de Löfberg et al.¹³⁸ evaluó la efectividad de ADA para producir la remisión clínica y la resolución de las manifestaciones extraintestinales de la EC, e incluía tanto a pacientes naïve a anti-TNF α como a pacientes previamente expuestos a IFX, incluidos 89 no respondedores primarios. En este trabajo se hallaron mejores tasas de remisión en los pacientes con una enfermedad de más corta evolución, aunque no se especifica si esto también atañe a los no respondedores primarios en concreto.

Hallazgos de otros trabajos sugieren la misma conclusión, en donde la introducción temprana de inmunomoduladores y anti-TNF α en los pacientes con EC moderada o grave ha demostrado mejores tasas de remisión clínica libre de esteroides que los inmunomoduladores en monoterapia¹⁸⁵ y que la estrategia “step up” convencional¹⁹⁴. En nuestro caso no se cumplió esta interesante asociación: no hubo asociación significativa entre la duración de la enfermedad antes de la introducción del biológico y la remisión clínica.

El tratamiento concomitante con inmunomoduladores parece mejorar las tasas de respuesta en la EC en tratamiento con anti-TNF α ^{104, 185}. Únicamente un estudio sobre eficacia del uso secuencial de anti-TNF α ha reproducido este hallazgo, en este caso la tasa de remisión en semana 4 de los pacientes en tratamiento concomitante con inmunomoduladores fue significativamente superior respecto a la de aquellos que no recibían inmunosupresores (46% vs. 39%, respectivamente, $p = 0,025$); en la semana 20 las tasas de remisión clínica fueron 55% vs. 39%, respectivamente ($p = 0,052$). Este dato no se confirmó en la regresión logística; además, no se especifica si ocurrió de la misma manera en el subgrupo de pacientes no respondedores primarios al primer tratamiento anti-TNF α ¹³⁸. En nuestro caso no hubo relación entre la remisión clínica y el tratamiento concomitante inmunosupresor.

4. Respuesta a largo plazo del segundo tratamiento anti-TNF α .

El tiempo medio de seguimiento desde la introducción del segundo anti-TNF α fue de 26 meses (mínimo de 1 mes y máximo de 83 meses), muy superior al habitual en este tipo de trabajos, incluso al de otros estudios retrospectivos^{131-136, 138, 149}. En los estudios analizados de diseño similar, el tiempo mayor de seguimiento fue el descrito por Swoger et al.¹³⁶, con una mediana de seguimiento de 13,7 meses (RIQ 0,9 meses a 4,3 años).

La probabilidad de mantener la remisión clínica con el segundo anti-TNF α fue del 76%, 68% y 64% a los 12, 18 y 24 meses, respectivamente. También más elevada que en la mayoría de estudios sobre el uso consecutivo de anti-TNF α ^{136, 149}. Posiblemente esto sea debido a que no sólo se incluyeron no respondedores primarios al primer anti-TNF α sino también respondedores parciales; así como a que el objetivo terapéutico fue la remisión clínica, no sólo la respuesta, y aquellos pacientes con respuesta sin remisión al segundo fármaco no se incluyeron en este análisis.

La incidencia acumulada de pérdida de remisión al segundo anti-TNF α fue de 22,5% por paciente y año de seguimiento. Ninguno de los trabajos de diseño similar valorados analizó este dato en concreto^{131-138, 149}, aunque en algunos trabajos se hace referencia a la necesidad de añadir otros tratamientos y a la pérdida de respuesta: el estudio de Swoger et al., sobre la experiencia de la Clínica Mayo con los primeros 118 pacientes con EC tratados con ADA, en el que se incluyeron 9 enfermos que no habían presentado respuesta a IFX, halló una supervivencia al año libre de pérdida de respuesta del 60% entre aquellos que habían alcanzado la remisión (IC 95% = 43,9%-79,5%); la probabilidad acumulada al año de requerir otro tipo de medicación adicional a ADA para la EC (budesonida, corticoesteroides sistémicos o antibióticos) fue del 52% en este estudio¹³⁶. En un trabajo de Ho et al. sobre la eficacia de ADA en EC refractaria a otros tratamientos, en el que se incluyeron 98 pacientes de los cuales un 29% eran no respondedores primarios a IFX, se observó una probabilidad de pérdida de la remisión clínica de 18%, 42% y 56% a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento, respectivamente¹⁴⁹.

Otros trabajos, no diseñados específicamente para el estudio de la eficacia del tratamiento secuencial con anti-TNF α , sí analizaron la pérdida de respuesta de los tratamientos biológicos; entre ellos destaca un trabajo de Gisbert et al. en el que se revisó la evidencia científica en torno a la pérdida de eficacia de IFX y la necesidad de

intensificación de dicho tratamiento, hallándose un porcentaje medio de pacientes con pérdida de respuesta a IFX del 37% entre todos los estudios analizados (se valoraron 16 estudios con un total de 2236 pacientes incluidos) y una tasa de pérdida de respuesta a IFX del 13% por paciente y año¹²⁴.

Respecto a la pérdida de respuesta al segundo y sucesivos tratamientos anti-TNF α , los datos disponibles son mucho más exiguos. En un trabajo español de 2012 en el que se analizó la eficacia a largo plazo de ADA se incluyeron 380 pacientes con EC, el 28% de ellos eran naïve a los anti-TNF α y el restante 72% había recibido tratamiento previamente con otro anti-TNF α , se describió una pérdida de respuesta del 8% por paciente y año en aquellos enfermos naïve frente a una pérdida del 22% por paciente y año en los previamente expuestos a anti-TNF α . En el análisis multivariante la exposición previa a otro anti-TNF α se relacionó con un mayor riesgo de pérdida de respuesta¹⁹⁵. Este dato coincide con el encontrado en nuestro estudio y podría sugerir una mayor pérdida de respuesta en los enfermos previamente expuestos a anti-TNF α frente a los naïve, independientemente del motivo de cambio de uno a otro anti-TNF α . En un trabajo de 2010 de Allez et al., diseñado para evaluar la eficacia de un tercer anti-TNF α en 67 pacientes con EC tras el fracaso (primario o secundario) o intolerancia a dos anti-TNF α previos, la probabilidad de continuar bajo tratamiento fue del 68%, 60% y 45% a los 3, 6 y 9 meses; uno de los datos más interesantes de este estudio es el hecho de que de los 18 pacientes que experimentaron fracaso primario al primer o segundo anti-TNF α , 12 presentaron respuesta a las 6 semanas con el tercero¹⁹⁶.

En nuestro trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la pérdida de respuesta al segundo biológico y ninguna de las variables analizadas, incluidas el uso concomitante de inmunomoduladores, la respuesta al primer anti-TNF α ,

la afectación perianal, el tabaquismo y el antecedente de cirugías previas relacionadas con la EC.

5. Intensificación del segundo tratamiento anti-TNF α .

La intensificación del tratamiento anti-TNF α ha demostrado ser eficaz para alcanzar la remisión en aquellos pacientes con EC que han perdido respuesta clínica. En el estudio ACCENT I, con el aumento de dosis de IFX a 10 mg/Kg en pacientes con EC luminal que habían perdido respuesta a la dosis de 5 mg/Kg se logró que recuperaran la remisión un 90% de los casos⁸⁵. Respecto a los pacientes con EC fistulizante, también se ha demostrado que hasta un 57% recupera la remisión clínica tras el aumento de dosis de IFX a 10 mg/Kg tras la pérdida de respuesta a 5 mg/Kg¹⁹⁷.

En nuestro trabajo, el 33% de los pacientes requirieron intensificación del segundo tratamiento anti-TNF α ; la razón principal de intensificación del tratamiento fue la pérdida de respuesta (61%), seguido de la respuesta sin remisión o respuesta parcial (23%) y de la ausencia de respuesta (13%).

Otros trabajos han descrito resultados dispares en cuanto a la necesidad de intensificación del tratamiento. En un trabajo español de 2011 diseñado para evaluar la respuesta a ADA de 25 pacientes con EC y con fracaso previo a IFX, que incluyó dos casos de no respuesta primaria al mismo, hubo necesidad de intensificar el tratamiento en 18 pacientes para lograr alcanzar respuesta mantenida¹³⁵. Un estudio de Sprakes et al., sobre ADA como segunda línea de anti-TNF α en pacientes con EC en el que se incluyeron 44 pacientes (de los cuales 9 eran no respondedores primarios a IFX), mostró que el 56% de los pacientes no respondedores primarios a IFX presentaba también fracaso primario con ADA; de los 4 pacientes que sí lograron un beneficio clínico sustancial, ninguno requirió ningún cambio de tratamiento ni otro tipo de intervención a lo largo del periodo

de seguimiento del estudio¹³⁴. Otro estudio de 2009 de diseño similar y que incluyó un 30% de pacientes no respondedores primarios a IFX, describió una necesidad de intensificación del tratamiento de 24%, 31% y 55% a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente; los autores destacan que en el subgrupo de no respondedores primarios al anti-TNF α previo al finalizar el primer año de seguimiento sólo se encontraban en remisión con ADA un 33% de los pacientes¹⁴⁹. En el estudio CHOICE se requirió la intensificación de ADA en el 36% de los pacientes no respondedores primarios a IFX (40/112 pacientes); de ellos el 57% (23/40 pacientes) respondió a esta estrategia¹³³.

Se intensificó el tratamiento de media casi al año de haberse iniciado el segundo fármaco anti-TNF α ; en aquellos pacientes en que el motivo de la intensificación fue la ausencia de respuesta o la respuesta parcial únicamente, ésta se llevó a cabo a los 4,5 meses de media, mientras que en los que fue por pérdida de respuesta la intensificación fue a los 16 meses de media. Pocos son los trabajos de diseño similar al nuestro que han analizado este dato; así, en el estudio CARE se intensificó el tratamiento con ADA en una mediana de tiempo de 92 días (RIQ 70 a 137 días)¹³⁸.

De los 39 pacientes que recibieron intensificación, el 37% alcanzó la remisión clínica. La tasa de remisión descrita en el estudio CARE, sobre la efectividad de ADA para producir la remisión clínica y la resolución de las manifestaciones extraintestinales, fue similar a la encontrada en nuestro trabajo, con un 35% de remisión clínica entre aquellos que requirieron intensificación del fármaco (46/131 pacientes); debe recordarse que este estudio incluyó 945 pacientes con EC y de ellos 89 eran no respondedores primarios a IFX¹³⁸.

La probabilidad de mantener la remisión tras intensificar el tratamiento del segundo anti-TNF α fue del 87% a los 12 y 48 meses. A pesar de que existen datos respecto a la eficacia de la intensificación de los anti-TNF α en la EC, el conocimiento sobre su

durabilidad es muy escaso, más aún si cabe respecto a la intensificación de un segundo tratamiento anti-TNF α . En un trabajo de Regueiro et al. sobre la intensificación de IFX, se observó que el 76% de los pacientes que recibieron aumento de dosis o disminución del intervalo entre las infusiones se mantenía bajo tratamiento con el mismo fármaco al final del seguimiento (30 meses)¹⁹⁸.

La remisión tras la intensificación del segundo anti-TNF α fue mayor en aquellos pacientes en los que se realizó por respuesta sin remisión (56%), que en los que se hizo por pérdida de respuesta (33%) y en los que fue por no respuesta (20%). El hallazgo de la buena respuesta a la intensificación del tratamiento en los pacientes con respuesta parcial (el 56% de ellos logró la remisión clínica tras la intensificación) plantea algunas preguntas, como podría ser si deben utilizarse diferentes dosis de inducción y mantenimiento de los fármacos en aquellos pacientes con mayor actividad inflamatoria¹⁶⁴ o con respuesta incompleta a otros tratamientos. En un trabajo de Takeuchi et al. de 2011 se analizó la efectividad de esta estrategia en pacientes afectados de artritis reumatoide, con diferentes concentraciones de IFX (3,6 y 10 mg/kg) en función de los distintos niveles de TNF α ¹⁷⁴. En aquellos pacientes con altos niveles de TNF α en sangre, la respuesta clínica fue significativamente mejor con la dosis de 10 mg/kg de peso que con las de 3 y 6 mg/kg; por el contrario, los pacientes con baja concentración de TNF α sérico no se beneficiaron de dosis más altas de IFX, al presentar respuesta similar independientemente de la dosis de fármaco que se les administró. Habría que valorar si estos datos son extrapolables a los pacientes con EII, teniendo en cuenta que, aunque el papel del TNF α es fundamental, no es la única citocina proinflamatoria responsable de la actividad en la EC y en la CU¹⁹⁹. Lamentablemente, en nuestro estudio no se analizaron ni los niveles de TNF α , ni de anti-TNF, ni de anticuerpos frente al fármaco en sangre.

6. Motivo de suspensión del segundo tratamiento anti-TNF α .

Los motivos más habituales de suspensión del segundo tratamiento anti-TNF α fueron la pérdida de respuesta (46%) y la ausencia de respuesta primaria (33%). Este dato no se describe en los trabajos analizados con un diseño similar^{131-138, 149}.

7. Limitaciones y fortalezas.

7.1. Limitaciones.

El presente estudio presenta varias limitaciones:

Se trata de un estudio con un diseño retrospectivo, con el riesgo potencial de sesgos que de ello se deriva. Aunque se hizo una revisión cuidadosa y exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes y se aplicó un cuaderno de recogida de datos, es evidente que se necesitan estudios prospectivos adicionales para confirmar estos resultados.

Debe mencionarse también que presenta muchas desigualdades en cuanto al tiempo de seguimiento de los pacientes.

Otra limitación de este trabajo de investigación es la ausencia de variables objetivas de medida de inflamación, como pueden ser la proteína C reactiva, la calprotectina fecal o pruebas de imagen o endoscópicas. Aunque estos datos se recogieron en las historias clínicas de los pacientes durante su seguimiento y orientaron las decisiones terapéuticas, no se reflejan en el análisis y no se utilizan como variables de estudio.

7.2. Fortalezas.

La eficacia de un segundo tratamiento anti-TNF α en pacientes con EC que han fracasado a otro con anterioridad es un tema de gran actualidad, siendo el cambio de biológico una estrategia ampliamente extendida en la práctica clínica habitual. A pesar de

que la impresión general de los especialistas en EII es que es una razonable opción terapéutica, teniendo en cuenta además que se trata de pacientes complicados de tratar en su mayoría, es necesario evaluar su eficacia y si existen factores predictores de una mayor o menor respuesta.

Los pacientes con respuesta parcial son tradicionalmente excluidos de los ensayos clínicos dirigidos al uso consecutivo de anti-TNF α . Un porcentaje relevante de pacientes se encuentra en esta situación clínica y, aunque en la práctica habitual se solía realizar un cambio de tratamiento biológico, hasta la fecha no se disponía de ningún trabajo que analizara la efectividad de esta estrategia en estos pacientes.

Se trata de un trabajo multicéntrico en el que han participado especialistas en EII de 24 hospitales españoles, con un total de 118 pacientes incluidos. El tiempo medio de seguimiento ha sido muy superior al de la mayoría de estudios similares en su diseño y objetivos.

Por último, aunque existen otros muchos trabajos orientados al fallo del tratamiento biológico en los que se agrupan fracasos primarios, secundarios e intolerancia medicamentosa, el presente estudio es el primero que está dirigido exclusivamente al análisis de la evolución del tratamiento sucesivo con fármacos anti-TNF α en pacientes con EC y fallo primario del tratamiento previo.

VI. CONCLUSIONES

1. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn que han tenido fracaso primario (respuesta parcial o ausencia de respuesta) a un primer fármaco anti-TNF α , alcanzan la remisión con un segundo anti-TNF α .
2. El tratamiento con un segundo anti-TNF α es menos efectivo en los pacientes que no han presentado respuesta alguna —ni siquiera parcial— al primer anti-TNF α y en aquellos que recibieron el fármaco por enfermedad perianal.
3. A largo plazo, un tercio de los pacientes requirió intensificación del segundo tratamiento anti-TNF α y, de ellos, aproximadamente el 40% logró alcanzar la remisión clínica.
4. El perfil de seguridad de un segundo fármaco anti-TNF α fue similar al descrito en la literatura con un primer anti-TNF α .

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5A-36A.
3. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2-6; discussion 16-19.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*; 4: 7-27.
5. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap Adv Gastroenterol*; 3: 77-86.
6. Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. III ed. Madrid; 2007.
7. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 1998; 42: 309-311.
8. Langholz E. Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull* 1999; 46: 400-415.
9. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-697.
10. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 892-899.
11. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84-88.
12. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1638-1643.
13. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990-996.
14. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JJ. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517-524.
15. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111: 573-579.
16. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603.
17. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124: 1767-1773.
18. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1075-1081.
19. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312: 95-96.
20. Aldhous MC, Nimmo ER, Satsangi J. NOD2/CARD15 and the Paneth cell: another piece in the genetic jigsaw of inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 1533-1535.

21. Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Dore J, Pochart P, et al. Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 18-23.
22. Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 414-418.
23. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 21-25.
24. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471.
25. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
26. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657.
27. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236.
28. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 62-72.
29. Portincasa P, Vacca M, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, van Erpecum KJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: updates in diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7-16.
30. Baker WN, Milton-Thompson GJ. The anal lesion as the sole presenting symptom of intestinal Crohn's disease. *Gut* 1971; 12: 865.
31. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753.
32. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
33. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786.
34. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
35. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjelleve O, Schulz T, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 543-550.
36. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*; 16: 2600-2603.
37. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444-1451.
38. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-153.
39. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818-1825.
40. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483; quiz 464, 484.
41. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52: 552-557.
42. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i16-35.

43. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i1-15.
44. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 471-488.
45. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293-300.
46. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 210-218.
47. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-965.
48. Regueiro M, Loftus EV, Jr., Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979-994.
49. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000543.
50. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 151-159.
51. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-388.
52. Feagan BG. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 376-378.
53. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266.
54. Zimmerman MJ, Jewell DP. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 2: 93-98; discussion 99.
55. Friend DR. Review article: issues in oral administration of locally acting glucocorticosteroids for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 591-603.
56. Brodgen RN, Mc Tavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992; 44: 375-407.
57. Löfberg R. Oral formulation of budesonide for IBD. *Res Clin Forum* 1993; 15: 91-96.
58. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Bectel JM, Best WR, Kern F, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869.
59. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000296.
60. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836-841.
61. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-845.
62. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775-781.
63. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD000301.
64. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-362.

65. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-260.
66. Tung J, Loftus EV, Jr., Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1093-1100.
67. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mousterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-1113.
68. McGovern DPB, Travis SPL. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 219-224.
69. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-1145.
70. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000067.
71. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20-22.
72. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489.
73. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltran B, Rubin A, Dasi F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 775-782.
74. Cunliffe RN, Scott BB. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 647-662.
75. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
76. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-1632.
77. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003459.
78. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-1421.
79. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-356.
80. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 225-231.
81. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238.
82. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333; quiz 591.
83. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.

84. Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer S, Colombel J, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-838.
85. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549.
86. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
87. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-1239.
88. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-250.
89. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476.
90. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005112.
91. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83-88.
92. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002.
93. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8: 231-233.
94. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1167-1171.
95. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 639-641.
96. Fossati G, Nesbitt AM. Effect of anti-TNF agents, adalimumab, etanercept, infliximab, and certolizumab PEGOL (CDP870) on the induction of apoptosis in activated peripheral blood lymphocytes and monocytes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (Supl.9) S298-299.
97. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
98. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
99. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
100. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307-324.
101. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-608.
102. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 602-610.

103. Hanauer SB, Cohen RD, Becker RV, 3rd, Larson LR, Vreeland MG. Advances in the management of Crohn's disease: economic and clinical potential of infliximab. *Clin Ther* 1998; 20: 1009-1028.
104. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667.
105. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*; 142: 1102-1111 e1102.
106. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807-818.
107. Feagan BG, Sandborn WJ, Wolf DC, Coteur G, Purcaru O, Brabant Y, et al. Randomised clinical trial: improvement in health outcomes with certolizumab pegol in patients with active Crohn's disease with prior loss of response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*; 33: 541-550.
108. Reenaers C, Louis E, Belaiche J. Current directions of biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*; 3: 99-106.
109. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
110. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
111. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 24-32.
112. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-1925.
113. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-1683.
114. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880.
115. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-933.
116. Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 1999; 19: 193-200.
117. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 864-875.
118. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370-1377.
119. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507.
120. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis*; 18: 1470-1479.
121. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721.

122. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-121.
123. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*; 106: 674-684.
124. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-767.
125. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500.
126. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 613-623.
127. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357-2363.
128. Hinojosa J, Gomollon F, Garcia S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 409-418.
129. Oussalah A, Babouri A, Chevaux JB, Stancu L, Trouilloud I, Bensenane M, et al. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 416-423.
130. Ho GT, Smith L, Aitken S, Lee HM, Ting T, Fennell J, et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 308-315.
131. Chaparro M, Andreu M, Barreiro-de Acosta M, Garcia-Planella E, Ricart E, Domenech E, et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*; 18: 5219-5224.
132. Seiderer J, Brand S, Dambacher J, Pfennig S, Jurgens M, Goke B, et al. Adalimumab in patients with Crohn's disease--safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 787-796.
133. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther*; 32: 1228-1239.
134. Sprakes MB, Hamlin PJ, Warren L, Greer D, Ford AC. Adalimumab as second line anti-tumour necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease: A single centre experience. *J Crohns Colitis*; 5: 324-331.
135. Cordero Ruiz P, Castro Marquez C, Mendez Rufian V, Castro Laria L, Caunedo Alvarez A, Romero Vazquez J, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and failure to infliximab therapy: a clinical series. *Rev Esp Enferm Dig*; 103: 294-298.
136. Swoger JM, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Faubion WA, Pardi DS, Kane SV, et al. Adalimumab for Crohn's disease in clinical practice at Mayo clinic: the first 118 patients. *Inflamm Bowel Dis*; 16: 1912-1921.
137. Swaminath A, Ullman T, Rosen M, Mayer L, Lichtiger S, Abreu MT. Early clinical experience with adalimumab in treatment of inflammatory bowel disease with infliximab-treated and naive patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 273-278.
138. Lofberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Camez A, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis*; 18: 1-9.

139. Steenholdt C, Palarasah Y, Bendtzen K, Teisner A, Brynskov J, Teisner B, et al. Pre-existing IgG antibodies cross-reacting with the Fab region of infliximab predict efficacy and safety of infliximab therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 37: 1172-1183.
140. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1248-1254.
141. Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF-alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*; 34: 1-10.
142. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 108: 40-47; quiz 48.
143. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*; 20: 1-6.
144. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-924.
145. Guerra I, Bermejo F. Management of inflammatory bowel disease in poor responders to infliximab. *Clin Exp Gastroenterol*; 7: 359-367.
146. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*; 48: 297-308.
147. Arijs I, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, De Hertogh G, Lemaire K, et al. Predictive value of epithelial gene expression profiles for response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*; 16: 2090-2098.
148. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 944-948.
149. Ho GT, Mowat A, Potts L, Cahill A, Mowat C, Lees CW, et al. Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004-2008). *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 527-534.
150. Cozijnsen M, Duif V, Kokke F, Kindermann A, van Rheeën P, de Meij T, et al. Adalimumab therapy in children with Crohn disease previously treated with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 66: 205-210.
151. Panaccione R, Loftus EV, Jr., Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian SubjeCts with ModErate to Severe Crohn's DiseaSe (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol*; 25: 419-425.
152. Trinder MW, Lawrance IC. Efficacy of adalimumab for the management of inflammatory bowel disease in the clinical setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1252-1257.
153. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
154. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2: 11-17.
155. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 734-746.
156. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 120: 1330-1338.

157. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 8: 688-695 e682.
158. Billiet T, Bruyn M, Ballet V, Claes K, Liu X, Kirkland R, et al. Prediction of Primary Response to Infliximab in Crohn's Disease: A Matrix-Based Prediction Model. *Gastroenterology* 2014; 146: S-239.
159. Papamichael K, Gazouli M, Tsirogianni A, Archavlis E, Christidou A, Kyriakos N, et al. Primary Non Response to Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2014; 146: S-457.
160. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, Calabrese E, Condino G, Petruzzello C, et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther*; 35: 1397-1407.
161. Baert F, Glorieus E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 154-160.
162. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1628-1640.
163. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Optimizing treatment of inflammatory bowel diseases with biologic agents. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(6): 591-596.
164. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 182-197.
165. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*; 4: 28-62.
166. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol* 2015; 148: 1320-1329.
167. de Boer NK, Löwenberg M, Hoentjen F. Management of Crohn's disease in poor responders to adalimumab. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 11: 83-92.
168. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 704-707.
169. Suzuki T, Ishii-Watabe A, Tada M, Kobayashi T, Kanayasu-Toyoda T, Kawanishi T, et al. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. *J Immunol* 2010; 184: 1968-1976.
170. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542-553.
171. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OO, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 18: 2209-2217.
172. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 9: 670-678 e673.
173. Arias MT, Van de Casteele N, Drobne D, Ferrante M, Cleynen I, Ballet V, et al. Importance of trough levels and antibodies on the long-term efficacy of infliximab therapy in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: S5.

174. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1208-1215.
175. Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2006; 11: 81-88.
176. Moroi R, Endo K, Kinouchi Y, Shiga H, Kakuta Y, Kuroha M, et al. FCGR3A-158 polymorphism influences the biological response to infliximab in Crohn's disease through affecting the ADCC activity. *Immunogenetics*; 65: 265-271.
177. Mostafa NM, Eckert D, Pradhan RS, Mensing S, Robinson A, Sandborn W, et al. Exposure-Efficacy Relationship (ER) for Adalimumab During Induction Phase of Treatment of Adult Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: A221-A222.
178. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Santos-Antunes J, Vilas-Boas F, Lopes S, Nunes A, et al. High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 129-136.
179. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, et al. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*.
180. Yarur AJ, Deshpande AR, Sussman DA, Hauenstein S, Lockton S, Barkin JS, et al. Serum Adalimumab Levels and Antibodies Correlate With Endoscopic Intestinal Inflammation and Inflammatory Markers in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol* 2013; 144: S-774-S775.
181. Velayos FS, Sheibani S, Lockton S, Hauenstein S, Singh S, Terdiman JP, et al. Prevalence of antibodies to adalimumab (ATA) and correlation between ATA and low serum drug concentration on CRP and clinical symptoms in a prospective sample of IBD Patients. *Gastroenterol* 2013; 144: S-91.
182. Leal RF, Planell N, Kajekar R, Lozano JJ, Ordás I, Dotti I, et al. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF α therapy. *Gut* 2015; 64: 233-242.
183. Brandse JF, Wildenberg ME, de Bruyn JR, Wolbink GJ, Lowenberg M, Ponsioen C, et al. Fecal loss of infliximab as a cause of lack of response in severe inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: S-210.
184. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 635-643.
185. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*; 362: 1383-1395.
186. Viazis N, Koukouratos T, Anastasiou J, Giakoumis M, Triantos C, Tsolias C, et al. Azathioprine discontinuation earlier than 6 months in Crohn's disease patients started on anti-TNF therapy is associated with loss of response and the need for anti-TNF dose escalation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 436-441.
187. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-1610.
188. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-508.
189. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janczewska I, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849-853.
190. Barthel HR, Gille T, Halbsguth A, Kramer M. Successful treatment with adalimumab in infliximab-resistant Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1464-1465.

191. Danese S, Mocciaro F, Guidi L, Scribano ML, Comberlato M, Annese V, et al. Successful induction of clinical response and remission with certolizumab pegol in Crohn's disease patients refractory or intolerant to infliximab: a real-life multicenter experience of compassionate use. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1168-1170.
192. Fortea-Ormaechea JI, Gonzalez-Lama Y, Casis B, Chaparro M, Lopez Serrano P, Van Domselaar M, et al. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience. *Gastroenterol Hepatol*; 34: 443-448.
193. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 34: 911-922.
194. Hommes D, Baert F, Van Assche G. A randomized controlled trial evaluating the ideal management for Crohn's disease, top-down versus step-up strategies. *Gastroenterology* 2005; 128: Suppl 2: A577.
195. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Merino O, Nos P, Domenech E, et al. Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*; 18: 685-690.
196. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther*; 31: 92-101.
197. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-1136.
198. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1093-1099.
199. Atreya R, Neumann H, Neufert C, Waldner MJ, Billmeier U, Zopf Y, et al. In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease. *Nat Med* 2014; 20: 313-318.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTI TNF- α EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE NO HAN RESPONDIDO A UN ANTI TNF- α PREVIO:

DATOS DEMOGRÁFICOS:

Hospital _____ N° de orden _____ Edad _____ Sexo _____ Fumador: Sí / No / Ex. Fecha del diagnóstico _____

Enfermedad de Crohn: Clasificación de Montreal: **A** 1 – 2 – 3; **L** 1 – 2 – 3 – 4; **B** 1 – 2 – 3; **p**

HISTORIA DE TRATAMIENTO PARA EC:

- Esteroides intravenosos: Sí/No. ☐ Respuesta. ☐ Corticorrefractoriedad. ☐ Corticodependencia.
- AZA: Fecha de inicio _____ Fecha de fin _____ Respuesta: Sí/No. Motivo de suspensión _____ Dosis _____ (mg/kg). Efectos adversos _____
- 6MP: Fecha de inicio _____ Fecha de fin _____ Respuesta: Sí/No. Motivo de suspensión _____ Dosis _____ (mg/kg). Efectos adversos _____
- MTX: Fecha de inicio _____ Fecha de fin _____ Respuesta: Sí/No. Motivo de suspensión _____ Dosis _____ (mg/kg). Efectos adversos _____
- Cirugía: No/Sí. Fecha _____ Indicación cirugía _____
- Primer anti TNF- α _____ Indicación: Enfermedad luminal/perianal/ambas.
Fecha de inicio _____ Fecha de fin _____ Dosis inducción _____ Dosis y pauta de mantenimiento _____ Fecha de inicio intensificación _____ Motivo intensificación _____ Motivo de suspensión _____ Efecto adverso _____

HISTORIA DEL TRATAMIENTO CON EL SEGUNDO ANTI TNF- α :

2° anti TNF- α _____

Índice de Harvey Bradshaw al inicio del 2° anti TNF- α _____ Número de fístulas perianales al inicio del 2° anti TNF- α _____

Indicación: ☐ No respuesta, ni siquiera parcial, a anti TNF- α previo. ☐ Respuesta parcial a anti TNF- α previo.

Fecha de inicio _____ Fecha de fin dosis normal _____ Dosis inducción _____ Dosis y pauta de mantenimiento _____

Respuesta a corto plazo (tras inducción): ☐ No respuesta. ☐ Respuesta parcial. ☐ Respuesta completa.

Respuesta a largo plazo:

Seguimiento _____ meses. Nuevo brote: No/Sí. Fecha _____

Actividad clínica en el momento de la última visita _____ (puntuación Harvey Bradshaw o porcentaje de fístulas cerradas). Fecha _____

Fecha de inicio intensificación _____ Motivo intensificación _____
Respuesta a intensificación _____ Motivo de suspensión _____

Efectos adversos: No/Sí. Indicar cuáles _____ ¿A qué dosis? _____
¿Obligó a suspender el tratamiento? Sí/No

Si se ha suspendido el segundo anti TNF- α indicar el motivo _____

1. Publicaciones.

1.1. *“Effectiveness of anti-TNF α drugs in Crohn’s disease patients who did not achieve remission with an initial anti-TNF α ”*. R-Grau MC, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Castro M, Domènech E, Manceñido N, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Barrio J, De Francisco R, Fernández-Salgado E, Luzón L, Merino O, Oltra L, Saro C, Bermejo F, García-Sánchez V, Ginard D, Gutiérrez A, Vera I, Antón R, Ber Y, Calvet X, Gisbert JP. Aprobado para publicación en Digestive and Liver Disease.

2. Comunicaciones a congresos.

2.1. *“Effectiveness of anti-TNF drugs in Crohn’s disease patients who did not achieve remission with the first anti-TNF”* (Póster). R-Grau MC, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Vera I, Castro M, Domenech E, Manceñido N, Taxonera C, Pérez JL, Barrio J, De Francisco R, Merino O, Oltra L, Saro C, Bermejo F, García V, Ginard D, Gutiérrez A, Calvet X, Gisbert JP. 8th Congress of ECCO-Inflammatory Bowel Diseases 2012-Viena, 14-16 de febrero de 2013. R-Grau MC, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Vera I, et al. Effectiveness of anti-TNF drugs in Crohn’s disease patients who did not achieve remission with the first anti-TNF. J Crohns Colitis 2013; 7 (Supplement 1): S222-S223.

2.2. *“Efectividad del tratamiento anti TNF- α en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a un anti-TNF α previo”* (Póster). R-Grau MC, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Vera I, Castro M, Domenech E, Manceñido N, Taxonera C, Pérez JL, Barrio J, De Francisco R, Merino O, Oltra L, Saro C, Bermejo F, García V, Ginard D, Gutiérrez A, Calvet X, Gisbert JP. XVI Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Madrid, 20-22 de marzo de 2013. R-

Grau MC, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Vera I, et al. Efectividad del tratamiento anti TNF- α en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a un anti-TNF α previo. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36 (3): 202.

2.3. Premio a la mejor comunicación póster presentada en la XXXVI Reunión de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo “*Efectividad del tratamiento anti TNF- α en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a un anti-TNF α previo*”. R-Grau MC, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Vera I, Castro M, Domenech E, Manceñido N, Taxonera C, Pérez JL, Barrio J, De Francisco R, Merino O, Oltra L, Saro C, Bermejo F, García V, Ginard D, Gutiérrez A, Calvet X, Gisbert JP. 19 de octubre 2013, Madrid. R-Grau MC, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Vera I, et al. Efectividad del tratamiento anti TNF- α en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a un anti-TNF α previo. *Revista de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo* 2013; 29 (2):85-86.